LE SYSTÈME ENDOMEMBRANAIRE

- Dans ce chapitre
- 01-Introduction au système endomembranaire
- 02-L’enveloppe nucléaire
- 03- Le réticulum endoplasmique
- 04-Fonctions du REG
- 05-Fonctions du REL
- 06-Appareil de Golgi
- 07-Fonctions de l’appareil de Golgi
- 08-Les lysosomes
- 09-Endosomes
- 10-SNARE

Présenté par: Dr BERROUKECH, F

DÉFINITION

- Le système endomembranaire (SEM) c'est un ensemble des structures membranaires intracellulaires qui ont une relation de continuité les unes avec les autres via des membranes plasmiques.
- Il comporte:
- Enveloppe nucléaire;
- Réticulums endoplasmiques (lisse et granuleux);
- Appareil de Golgi;
- Les endosomes, les cavéosomes et les lysosomes;



INTRODUCTION

- Le SEM est particulièrement dynamique : il assure la production de molécules, leur transport vers une destination spécifique, leur stockage, la sécrétion de molécules d'origine biologique, la dégradation de substances toxiques...
- Le système endomembranaire est **quantitativement important dans la cellule. Ex : Dans les hépatocytes, il occupe 17 % du volume et ses membranes** représentent 58 % de la surface des membranes totales.
- **Remarque :**
- – La lumière des compartiments du système endomembranaire est **l'équivalent du milieu extracellulaire.**
- – Leur **membrane est l'équivalent de la membrane plasmique. La composition lipidique peut sensiblement changer.**

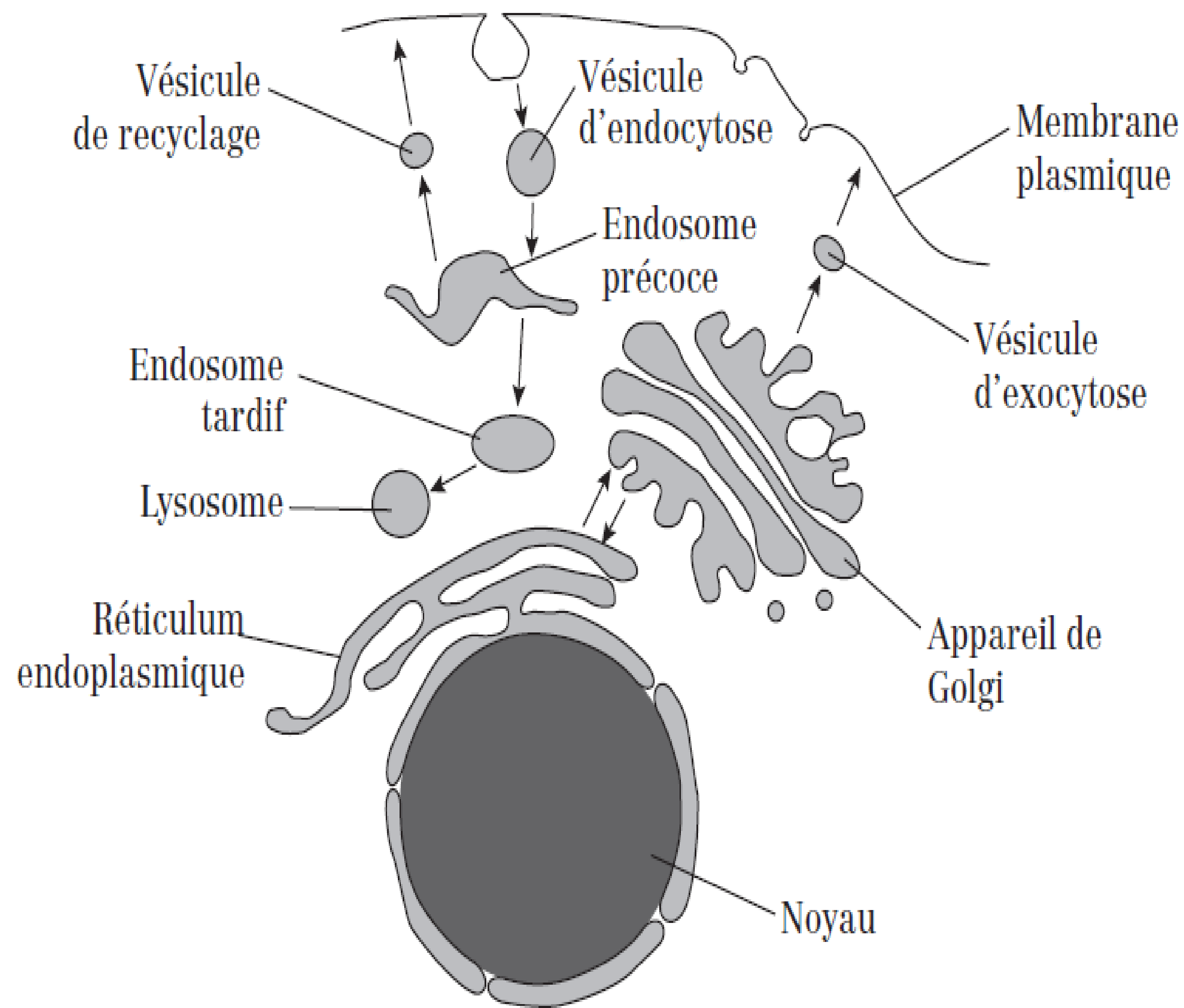
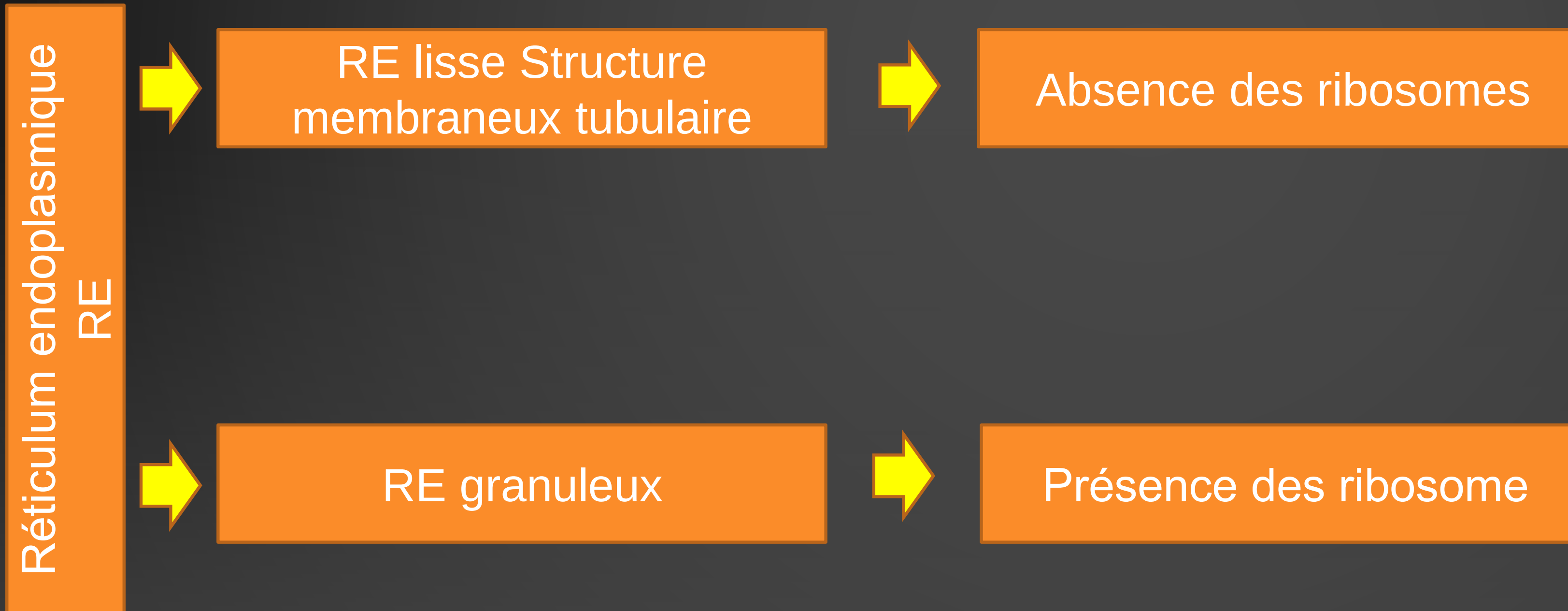
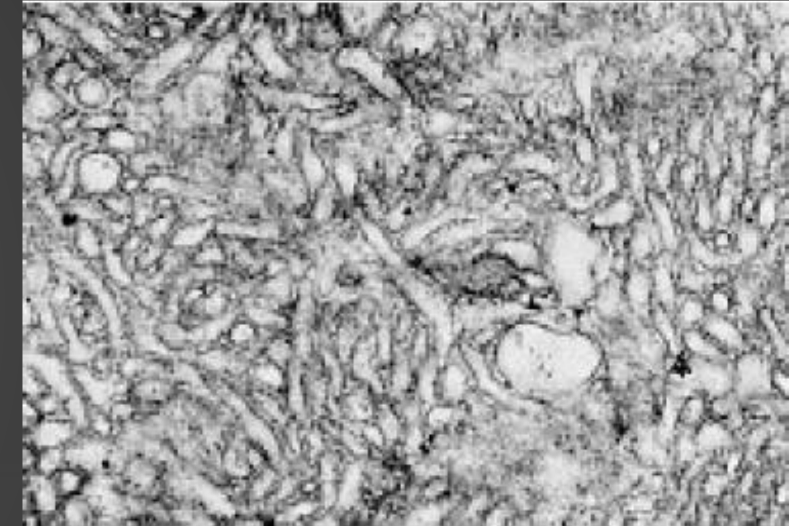


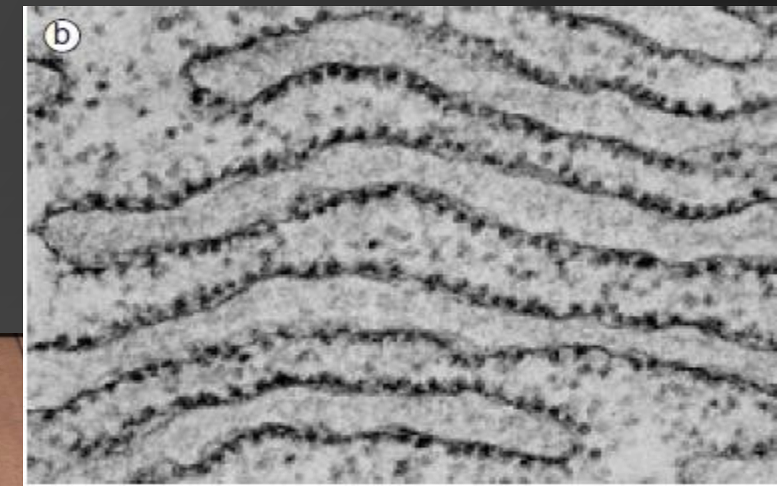
Fig. 27.1 : Vue d'ensemble du système endomembranaire

LE RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE

Le RE un **ensemble de canalicules et de vésicules qui constituent un réseau** très développé dans les cellules eucaryotes adultes. Ex : Dans les hépatocytes, il occupe 13 % du volume et ses membranes représentent 50 % de la surface des membranes totales.







LE RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE

Organite exclusive des cellules eucaryotes;

En continuité avec l'enveloppe nucléaire et en relation avec les autres compartiments, notamment les vésicules de l'appareil de Golgi;

Ensemble de cavités ou citernes, de canalicules et de vésicules qui apparaît au MET comme une structure tristratifiée.

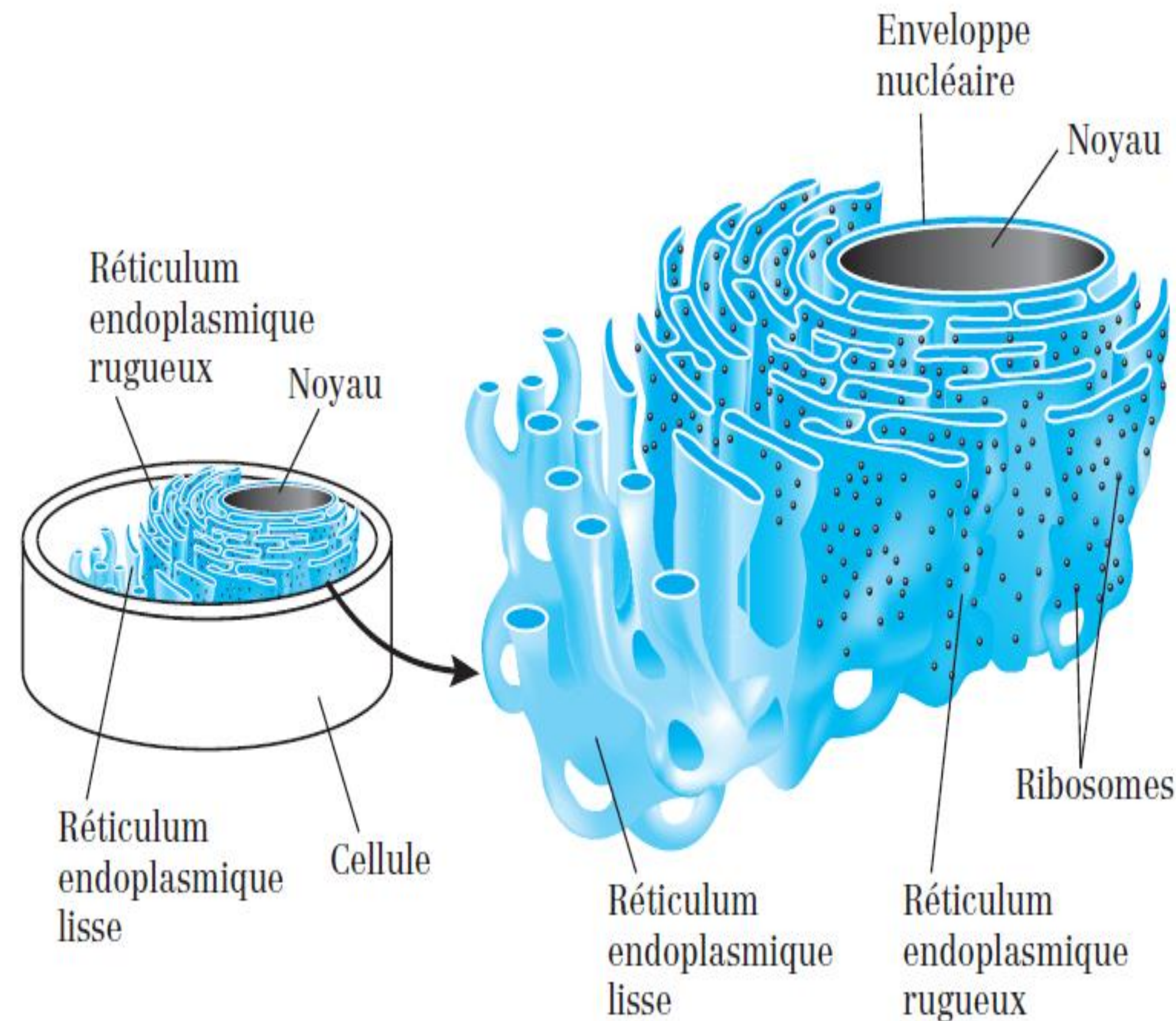


Fig. 28.1 : Réticulums endoplasmiques rugueux et lisse

FONCTIONS DES DEUX TYPES DE RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE

a) Fonctions du RE rugueux

– **Synthèse et translocation de protéines sécrétées, membranaires et** résidentes des vésicules.

– **N-glycosylation des protéines et élagage de leur arborisation sucrée.**

– Conformation spatiale des protéines et contrôle qualité avant leur exportation vers l'appareil de Golgi.

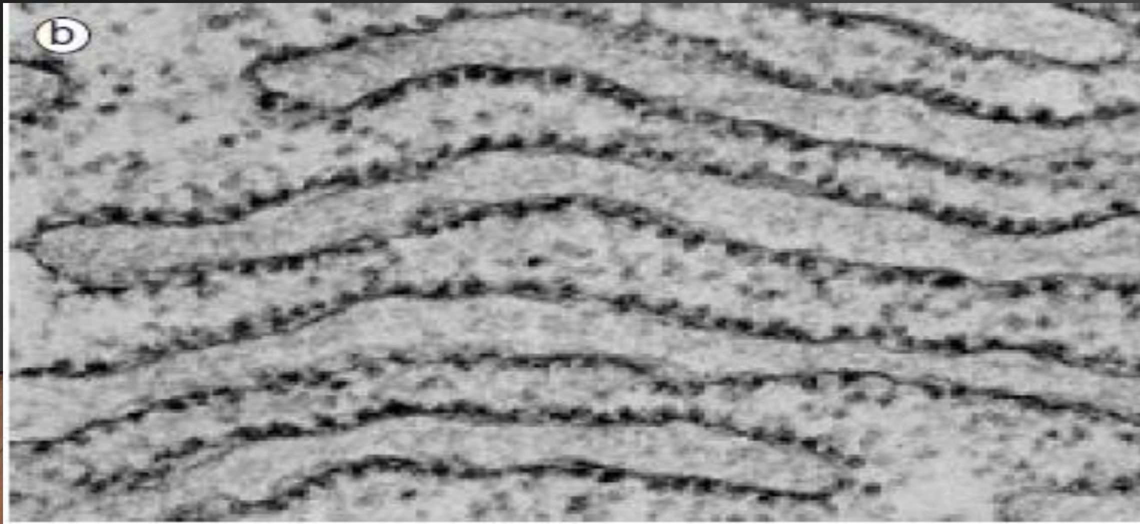
b) Fonctions du RE lisse

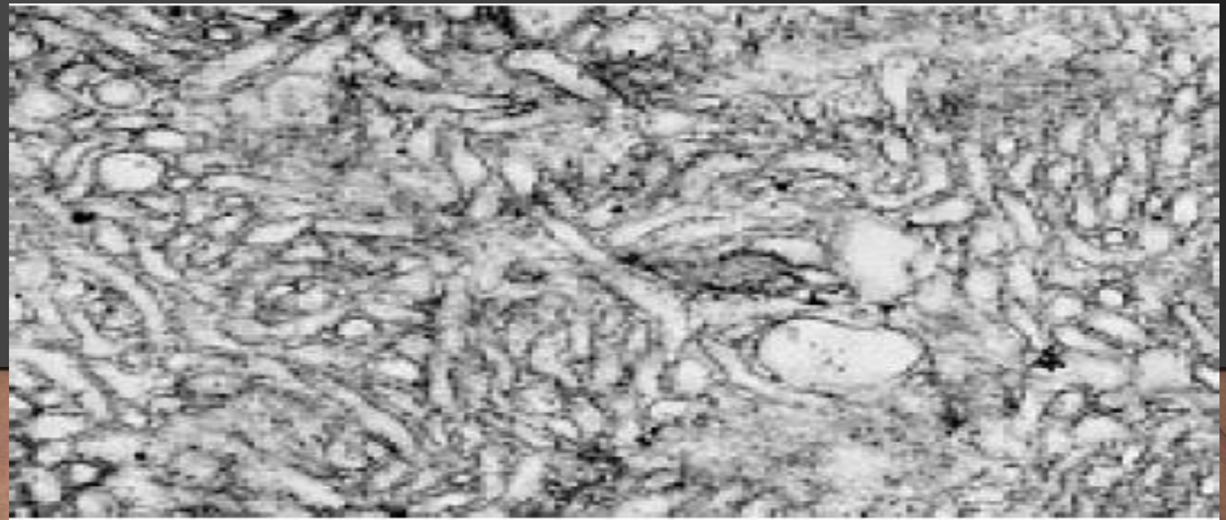
– **Synthèse des phospholipides membranaires et cytosoliques.**

– **Synthèse de cholestérol, d'hormones stéroïdiennes.**

– **Stockage et libération du calcium.**

– **Détoxification (détoxication des xénobiotiques par le cytochrome P450).**





COMPARAISON DE LA QUANTITÉ DE RÉTICULUM DANS DEUX TYPES CELLULAIRES

La quantité relative du REG par rapport au REL varie en fonction du type cellulaire et de l'état métabolique de la cellule. Ex : REG prédominant dans une cellule pancréatique exocrine – REL prédominant dans une cellule hépatique après une intoxication aux barbituriques.

Type de Membrane	POURCENTAGE DES MEMBRANES TOTALES CELLULAIRES	
	HEPATOCYTE	CELLULE EXOCRINE PANCREATIQUE
Membrane plasmique	2	5
Membrane RE granuleux	35	60
Membrane RE lisse	16	<1
Membrane appareil de Golgi	7	10
Mitochondrie		
Membrane externe	7	4
Membrane interne	32	17
Noyau		
Membrane interne	0.2	0.7
Membrane vésicules de sécrétion	Non déterminé	3
Membrane Lysosomes	0.4	Non déterminé
Membrane Peroxysome	0.4	Non déterminé
Membrane Endosome	0.4	Non déterminé

L'APPAREIL DE GOLGI (AG)

- **1. Définition et description de l'appareil de Golgi**
- L'**appareil de Golgi est un organite cellulaire polymorphe constitué d'un** ou plusieurs **dictyosomes (en général : un seul dictyosome dans les cellules** animales, et plusieurs dizaines dans les cellules végétales).
- Un dictyosome est un **ensemble de vésicules et de saccules aplatis organisés** comme une « pile d'assiettes ».
- Chaque **dictyosome est entouré de vésicules qui assurent la communication** entre ses différents saccules et aussi entre l'appareil de Golgi et le reste du système endomembranaire ou la membrane plasmique :

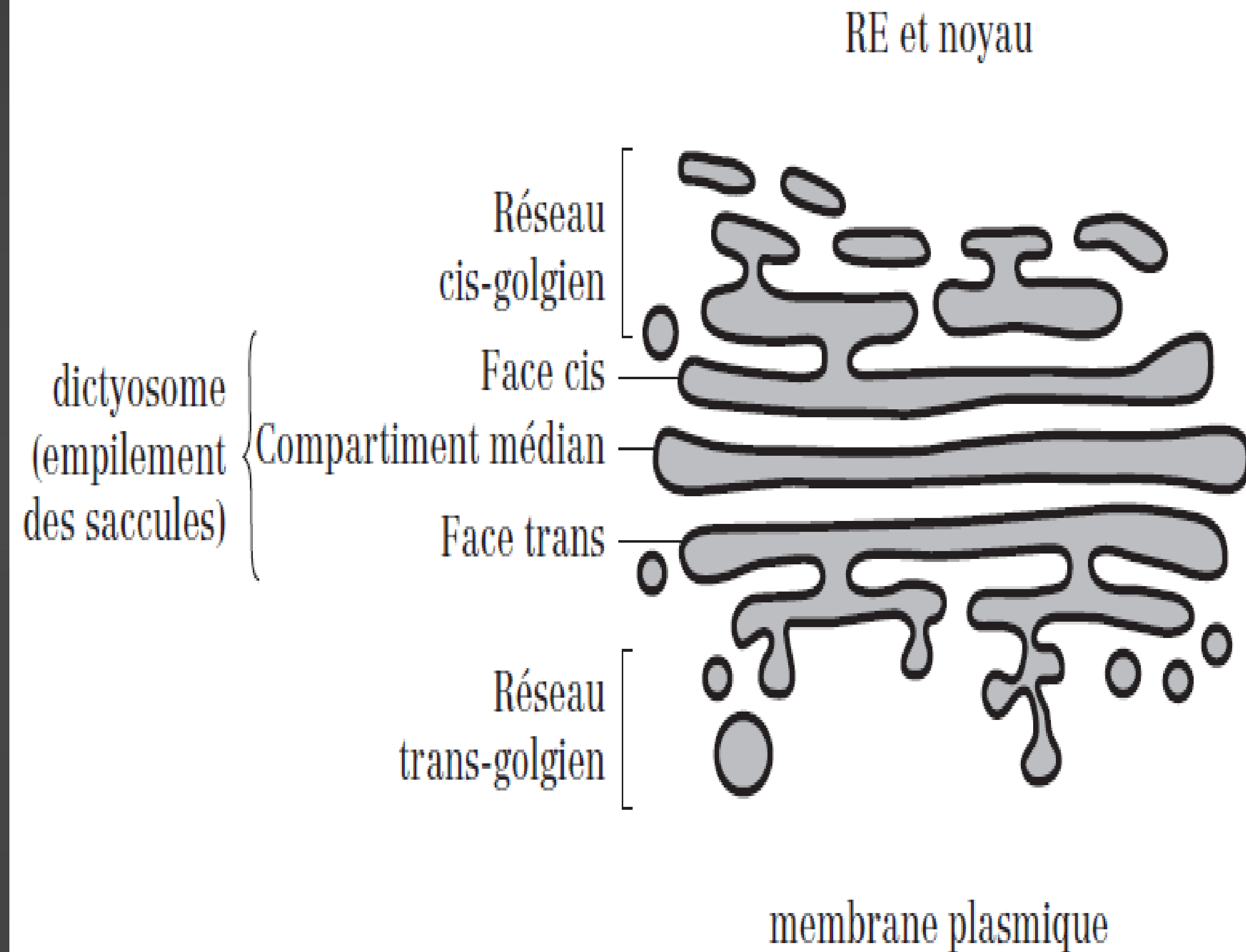
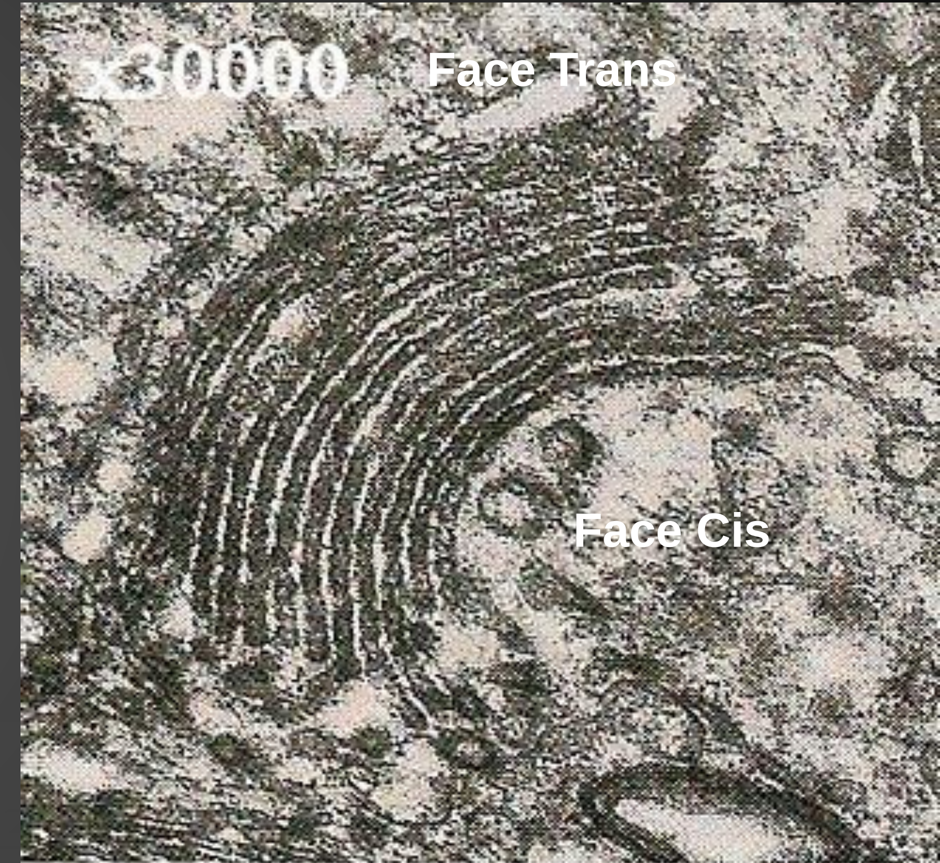


Fig. 29.1 : Organisation de l'appareil de Golgi et d'un dictyosome

L'APPAREIL DE GOLGI (AG)

- **1. Définition et description de l'appareil de Golgi (suite)**
- L'appareil de Golgi est localisé entre le RE et la membrane plasmique. C'est un **organite polarisé et chaque dictyosome comporte deux faces:**
- la **face cis ou face d'entrée**, **tournée vers le RE et le noyau. Elle établit** une relation avec le RE par l'intermédiaire d'un ensemble de vésicules qui forme **l'ERGIC (*Endoplasmic Reticulum – Golgi Intermediate Compartment)*** ou réseau **cis golgien (= CGN: *Cis Golgi Network);***
- la **face trans ou face de sortie**, **tournée vers la membrane plasmique. Elle** est en continuité avec un réseau de canalicules constituant le **réseau transgolgien** (ou **TGN, *Trans Golgi Network).***

Le **compartiment médian est composé de plusieurs saccules situés entre les** deux faces.



FONCTIONS DE L'APPAREIL DE GOLGI

Très schématiquement, l'AG reçoit les protéines **en provenance du RE, les modifie (glycosylation, sulfatation, clivage de précurseurs…), les trie puis les exporte vers d'autres compartiments (membrane plasmique, endosomes,** lysosomes…) ou vers le milieu extracellulaire (sécrétion, par exocytose, constitutive et régulée) :

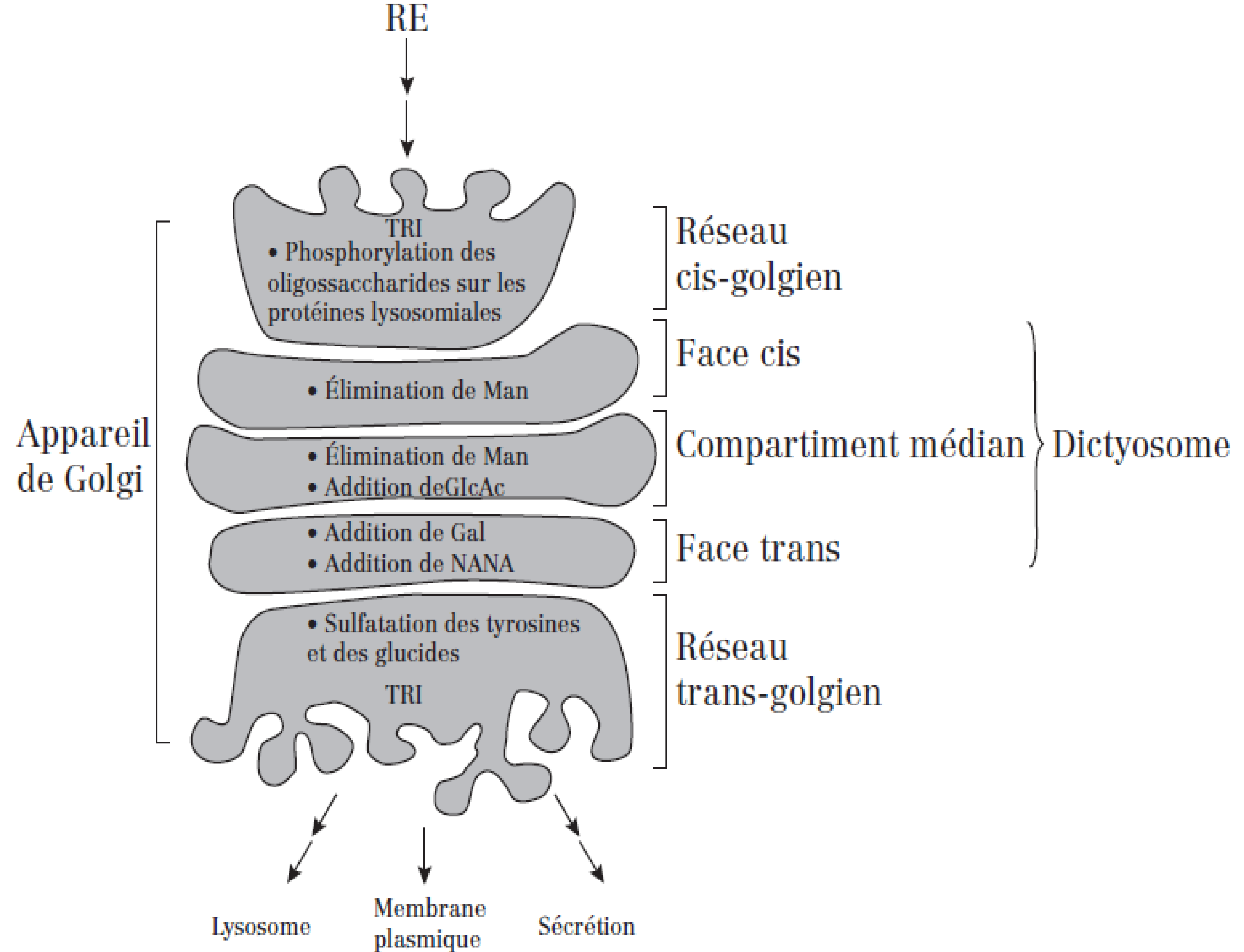


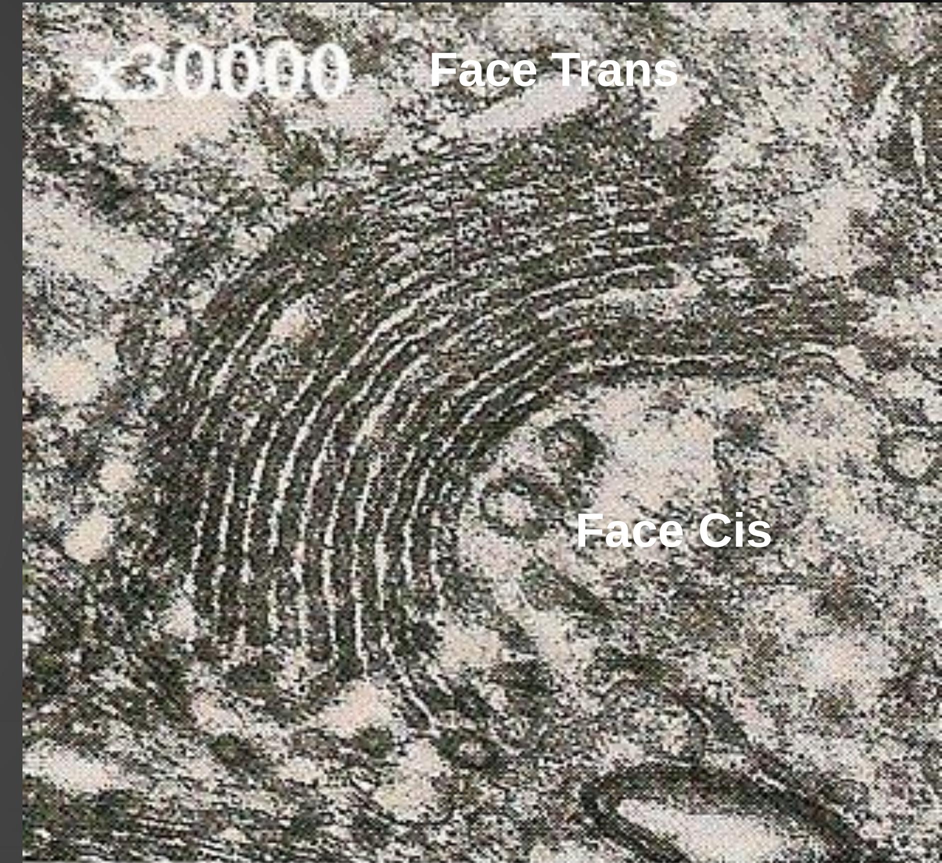
Fig. 29.2 : Exemples de modifications post-traductionnelles des protéines réalisées par l'appareil de Golgi et selon le compartiment

L'APPAREIL DE GOLGI

Exemples :

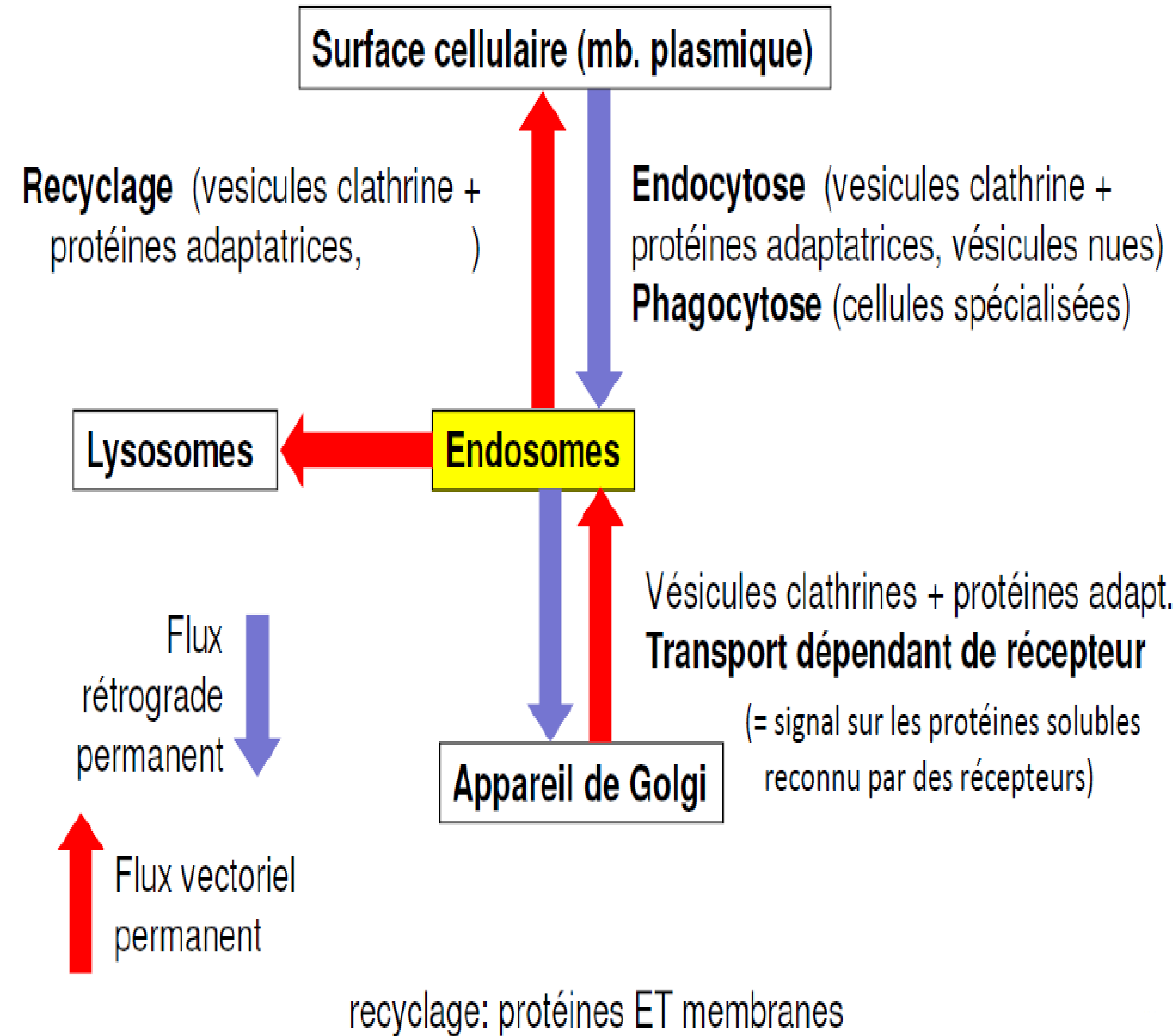
1) **dans le *cis-Golgi: phosphorylation de certains résidus mannose de chaînes*** oligosaccharidiques liées en N- sur les protéines (cas des hydrolases lysosomales, enzymes lytiques destinées aux lysosomes) qui aboutit à la présence de mannose-6-phosphate ;

2) **dans le *trans-Golgi, des récepteurs au mannose-6-phosphate concentrent*** les protéines à mannose-6-phosphate dans des vésicules spécifiques qui sont ensuite adressées aux lysosomes.



LES ENDOSOMES
DÉFINITION ET ORIGINE DES ENDOSOMES

- Les endosomes sont un **compartiment membranaire très hétérogène sur le** plan morphologique.
- Les endosomes ont plusieurs origines. Ils proviennent :
- **des vésicules d'endocytose lisses ou revêtues (clathrine, cavéoline) et transportent des molécules** prélevées dans le milieu extracellulaire ;
- **des vésicules de transport ayant bourgeonné du Golgi *trans et du TGN.***
- Elles leur apportent notamment des **hydrolases acides et des pompes à protons (ATPase H+). Grâce à cet apport, les endosomes se transforment progressivement en lysosomes.**
- Le matériel membranaire et soluble des endosomes est transporté vers les lysosomes avec lesquels il peut fusionner.



CLASSIFICATION DES ENDOSOMES

On distingue deux classes d'endosomes en fonction de leur pH :

– Les endosomes précoces sont directement alimentés par l'endocytose. Ils présentent un pH proche de celui du milieu extracellulaire (7,4).

– Les endosomes tardifs présentent un pH plus acide (6,5) intermédiaire entre le pH des endosomes précoces et celui des lysosomes (5).

La maturation qui transforme les endosomes précoces en endosomes tardifs se produit par la formation de corps multivésiculaires (CMV) qui contiennent de grandes quantités de membranes invaginées et de vésicules internes.

Les CMV se transforment graduellement en endosomes tardifs, soit en fusionnant les uns avec les autres, soit en fusionnant avec des endosomes
tardifs préexistants.

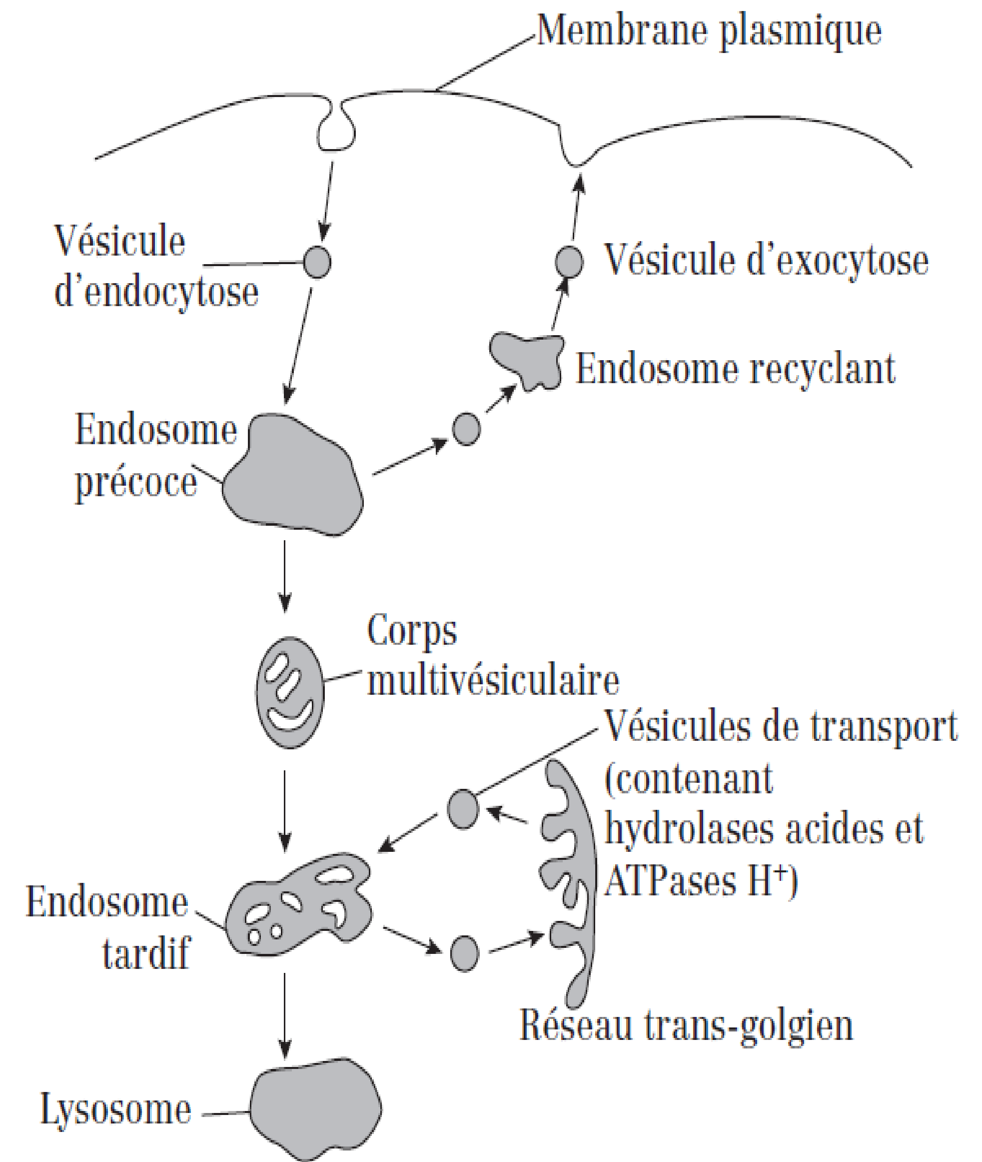


Fig. 30.1 : La voie de l'endocytose depuis la membrane plasmique jusqu'aux lysosomes

CLASSIFICATION DES ENDOSOMES

Les endosomes tardifs communiquent avec le réseau trans-golgien via des vésicules de transport qui délivrent les protéines qui transformeront les endosomes tardifs en lysosomes.

Le matériel endocyté se retrouve d'abord dans les endosomes précoces puis dans les endosomes tardifs.

Le phénomène d'acidification est très important pour deux raisons :

1) Il permet au matériel endocyté (ligand) de se décrocher de son récepteur, dans le cas où l'endocytose est spécifique.

2) Il permet le fonctionnement optimal des hydrolases qui commencent à digérer le matériel endocyté.

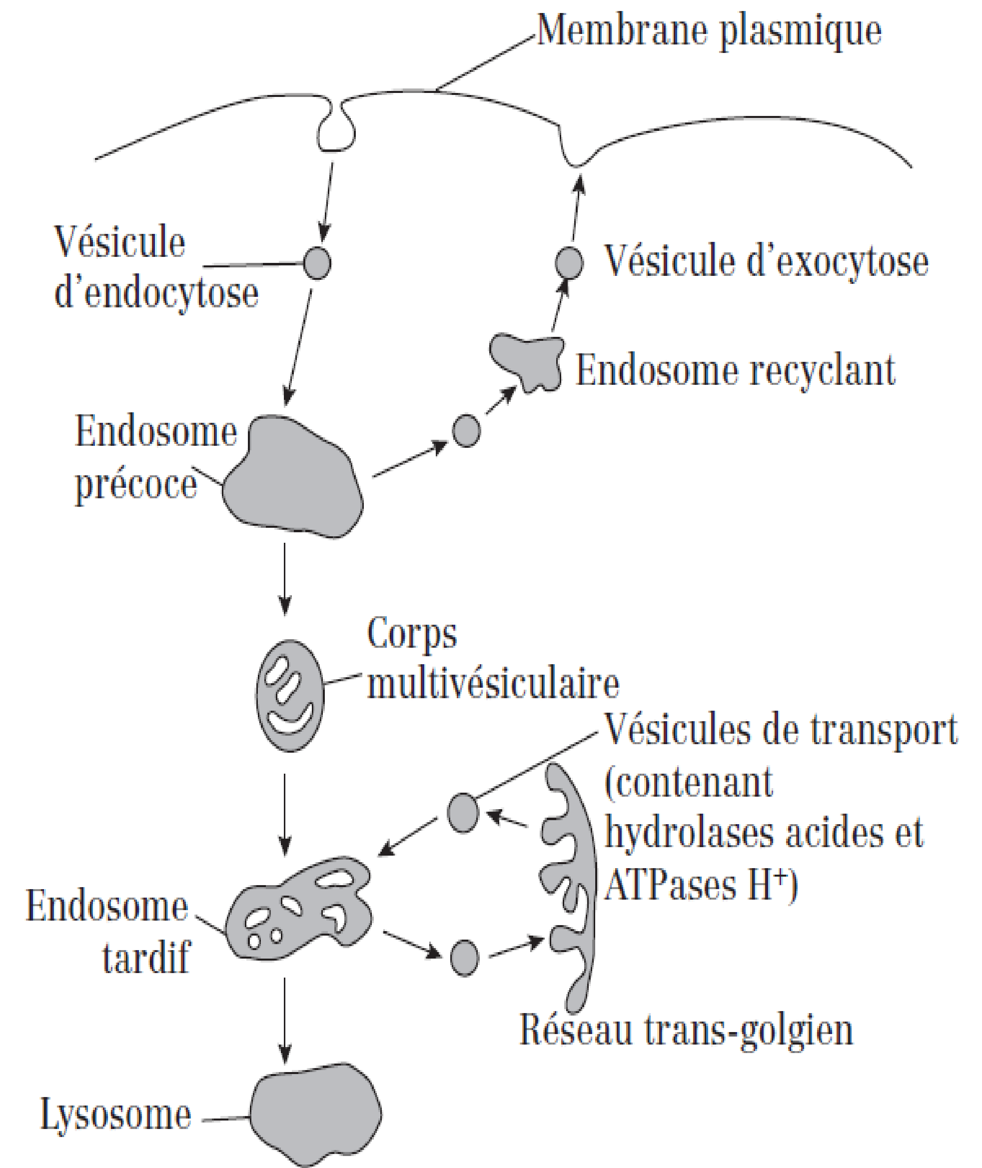


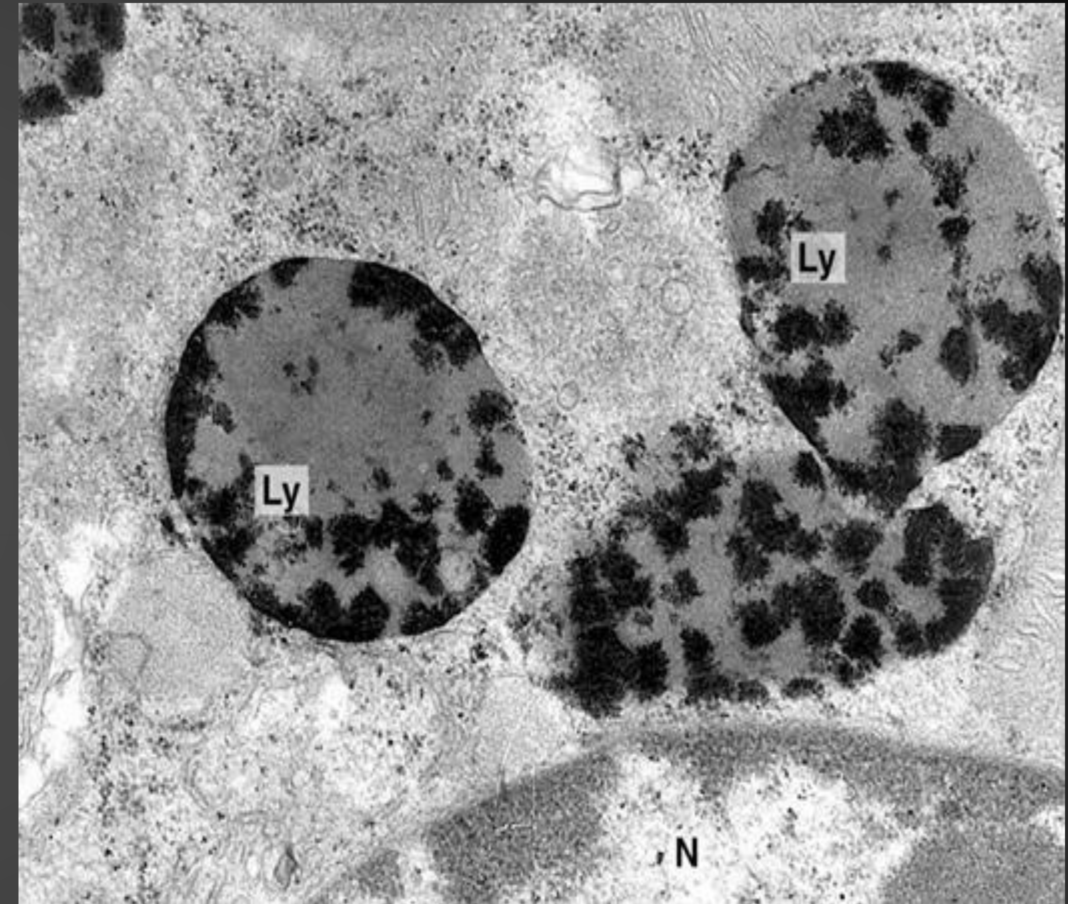
Fig. 30.1 : La voie de l'endocytose depuis la membrane plasmique jusqu'aux lysosomes

LES LYSOSOMES
DÉFINITION

Compartiment de morphologie très hétérogène, de pH acide (pH 5) et contenant de nombreuses hydrolases acides (car actives uniquement à pH acide).

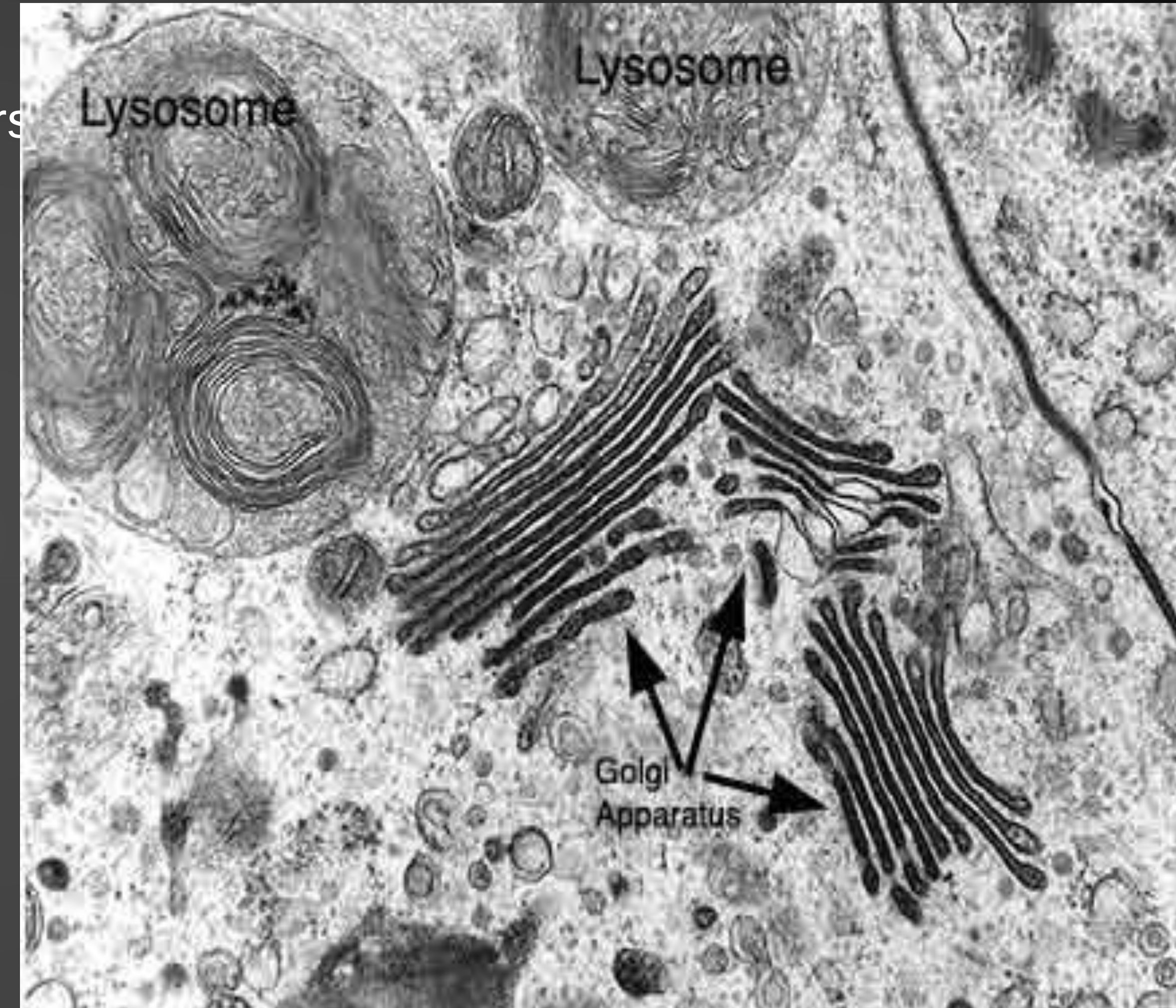
Le diamètre des lysosomes varie entre 0,2 et 0,5 µm.

Les lysosomes sont présents dans toutes les cellules eucaryotes à l'exception des hématies.



ORIGINE DES LYSOSOMES

- Les lysosomes résultent de la fusion d’une ou plusieurs vésicules de transport et d’une vésicule (endosome tardif, phagosome) renfermant des matériaux à dégrader.
- Les vésicules de transport bourgeonnent depuis l’appareil de Golgi et contiennent, entre autres, les **hydrolases acides et les ATPases à protons.**
- Elles sont recouvertes de **clathrine lorsqu’elles bourgeonnent.**



CARACTÉRISTIQUES DES LYSOSOMES
A) LA MEMBRANE LYSOSOMALE

La membrane qui entoure les lysosomes a les caractéristiques suivantes :

1) Elle maintient le système clos et empêche la fuite des enzymes lysosomales dans le cytosol.

2) Elle porte une ATPase à protons (acidification. Lysosomales).

3) Elle porte des perméases qui permettent :

- l'entrée directe de matériaux à hydrolyser depuis le cytosol vers la lumière lysosomale ;
- la sortie des produits de l'hydrolyse lysosomale depuis la lumière vers le cytosol.

4) Elle est protégée contre son autodigestion par un revêtement glycoprotéique interne composé de **LAMP (*Lysosome Associated Membrane Protein).***

Les LAMP sont des marqueurs spécifiques de la membrane lysosomale.

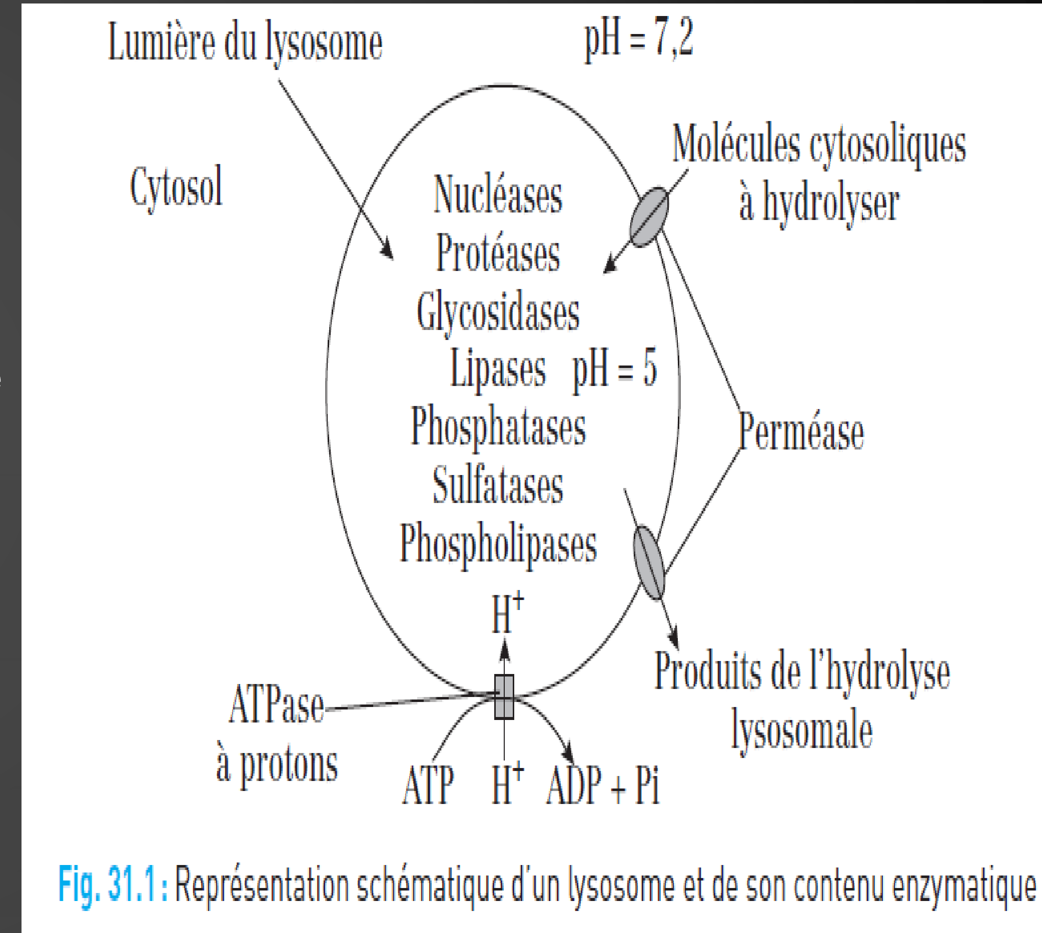


Fig. 31.1 : Représentation schématique d'un lysosome et de son contenu enzymatique

CARACTÉRISTIQUES DES LYSOSOMES

B) FONCTIONS DES LYSOSOMES

Les molécules à digérer dans les lysosomes y arrivent par **quatre voies :**

1) L'endocytose : les vésicules d'endocytose qui apportent des molécules prélevées de milieu extracellulaire.

2) La phagocytose : le phagosome (= vésicule de phagocytose) fusionne avec des vésicules transportant les hydrolases acides et les pompes à protons (AG) et qui se transforme progressivement

en lysosome : formation du **phagolysosome. Ex:** macrophages et les granulocytes neutrophiles.

3) L'entrée directe depuis le cytosol : ce phénomène concerne les peptides et utilise des perméases.

4) L'autophagie : c'est un mécanisme qui permet aux cellules de dégrader leurs propres organites et molécules afin d'assurer leur renouvellement.

La vacuole autophagique se constitue à partir d'une citerne spécialisée qui est en continuité avec le réseau trans-golgien.

TRANSLOCATION DES PROTÉINES À TRAVERS LE RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE

- **La synthèse de toutes les protéines commence toujours dans le cytosol :**
- Une fois la synthèse commencée, la protéine peut avoir deux destinations :
- **1) Soit elle reste dans le cytosol pour la suite et la fin de la synthèse : c'est** le cas des protéines solubles cytosoliques, nucléaires, mitochondriales et péroxysomales.
- **2) Soit elle est adressée à la membrane du RE qu'elle va traverser pendant** que la biosynthèse se poursuit. On parle de **translocation à travers la membrane du RE. C'est le cas des protéines membranaires, résidentes** (des endosomes par exemple) ou sécrétées. **Ces protéines sont synthétisées par les ribosomes du RE et vont pour cela faire appel au peptide signal.**

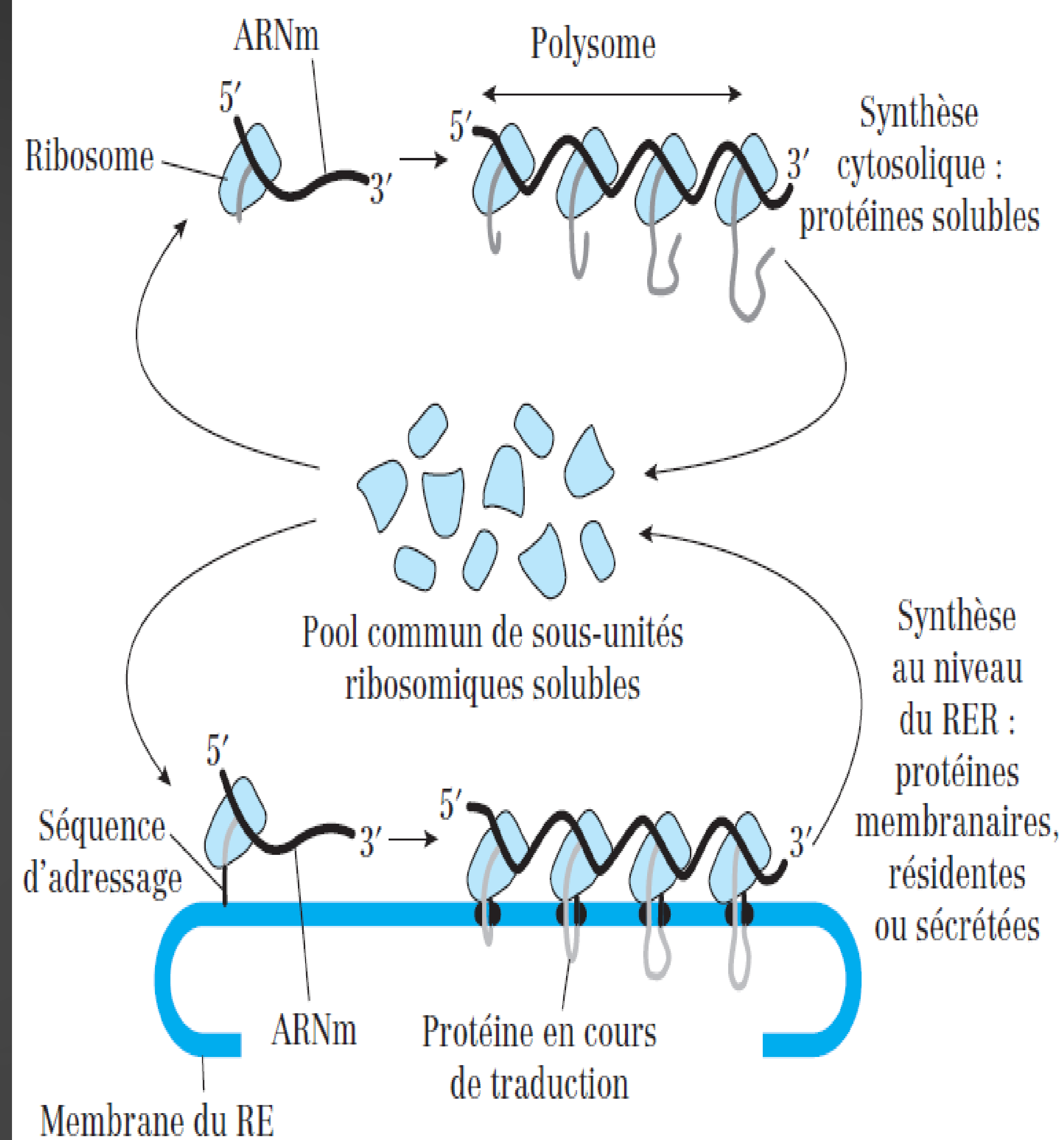


Fig. 32.1 : Les deux voies de la synthèse protéique

TABLEAU : RÉCAPITULATIF DU DEVENIR DES PROTÉINES SELON LEUR LIEU DE SYNTHÈSE

Protéines synthétisées par les ribosomes cytosoliques	Protéines synthétisées par les ribosomes du REG
– cytosoliques – mitochondriales – péroxysomales – nucléaires – membranaires périphériques du feuillet cytosolique (membrane plasmique et membranes des organites) – membranaires acylées ou prénylées (membrane plasmique et membranes des organites)	– sécrétées dans le milieu extracellulaire – luminales (= solubles dans la lumière des organites du système endomembranaire : RE, AG, endosomes, lysosomes) – transmembranaires (membrane plasmique et membranes des organites du système endomembranaire) – membranaires périphériques du feuillet extracellulaire (membrane plasmique) et luminal (membranes des organites du système endomembranaire) – ancrées par un GPI dans la membrane plasmique

TRANSLOCATION À TRAVERS LA MEMBRANE DU RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE

Les protéines transloquées vers le RE auront trois destinations possibles :

1- la membrane plasmique (cas des protéines intrinsèques et extrinsèques localisées du côté extracellulaire) ;

2- le milieu extracellulaire (cas des protéines sécrétées);

3- les autres compartiments du système endomembranaire (cas des protéines résidentes de l'appareil de Golgi, des endosomes et lysosomes).

a) Le peptide signal

Les protéines transloquées à travers la membrane du RE possèdent un **signal d'adressage qui est le signal d'entrée dans le RE. Ce signal représente une séquence peptidique consensus (car retrouvé dans de très nombreuses** protéines) : le **peptide signal** ***= séquence d'une vingtaine d'acides aminés*** **hydrophobes.**

Le peptide signal est situé à l'extrémité N-terminale de la protéine (= extrémité synthétisée en premier) en cours de synthèse.

B) MÉCANISME DE LA TRANSLOCATION

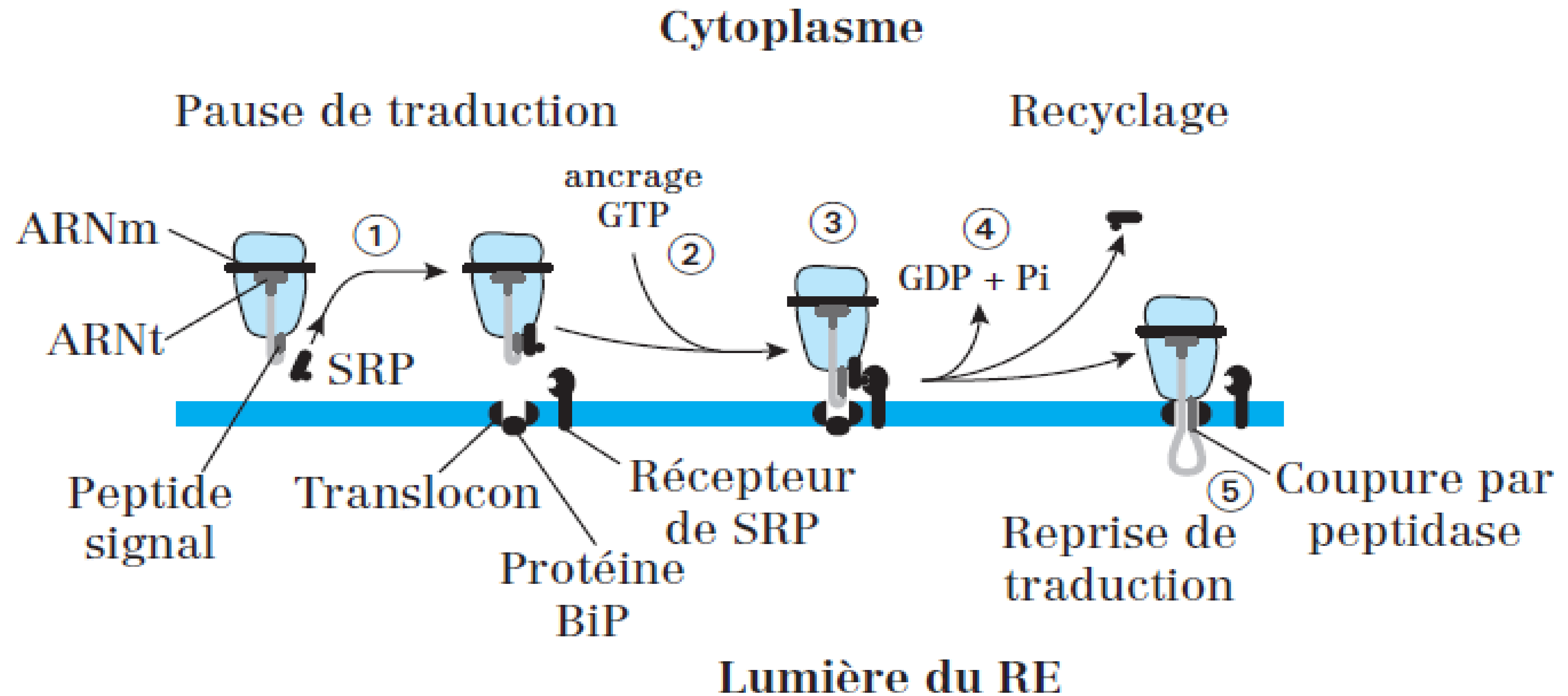


Fig. 32.2 : Adressage des ribosomes à la membrane du RE par la séquence signal et la SRP (Signal Recognition Particle)

TRANSLOCATION DES PROTÉINES SOLUBLES SÉCRÉTÉES

La **peptidase du signal sépare le peptide signal du reste de la protéine.**

Note : Les ribosomes ne sont pas représentés pour plus de clarté.

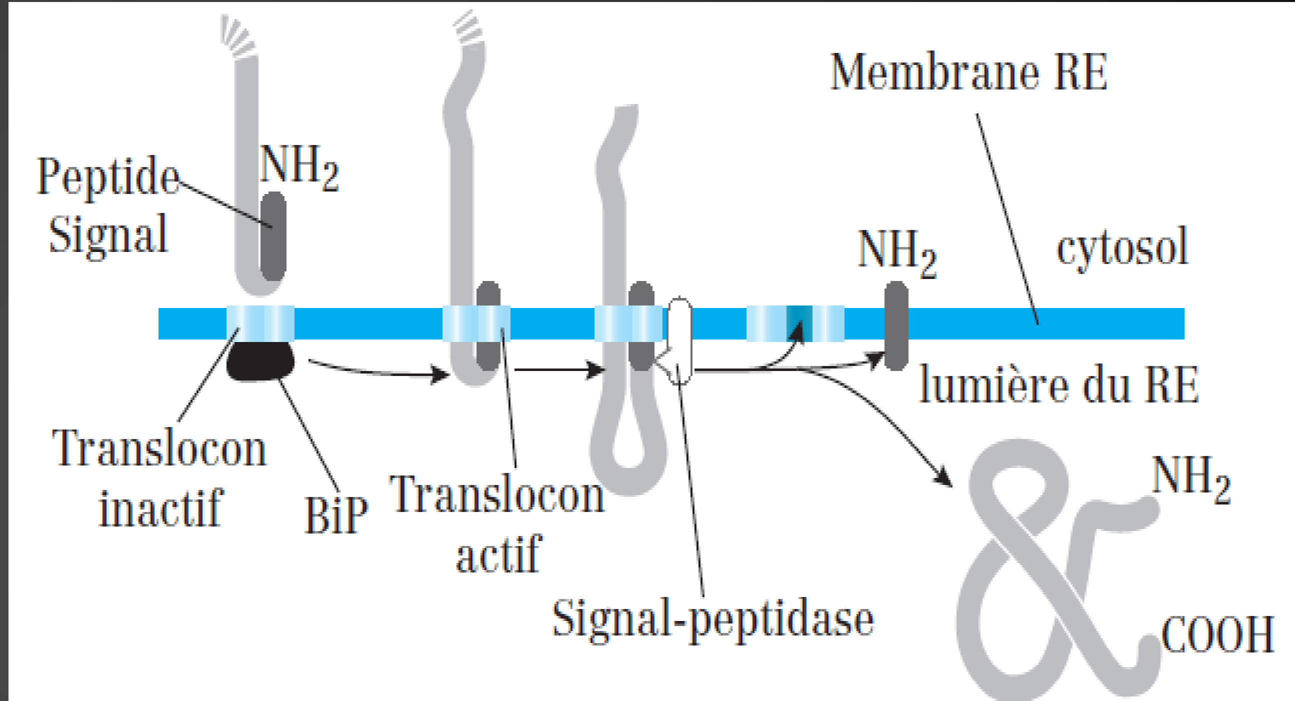


Fig. 32.3 : Translocation dans le RE et clivage du peptide signal d'une protéine extracellulaire

TRANSLOCATION DES PROTÉINES MEMBRANAIRES

- Ce mécanisme **concerne l'ensemble des protéines transmembranaires, quelle que soit leur destination finale : membrane plasmique ou compartiments** du système endomembranaire.

Cas des protéines à un seul domaine transmembranaire

- **Le processus de translocation est initié par une séquence signal N-terminale** qui fonctionne comme un **signal de début de transfert équivalent au peptide signal. En plus de cette séquence de début de transfert, la protéine** contient aussi une **séquence d'arrêt de transfert. Lorsque cette dernière** entre dans le translocon, ce dernier modifie sa conformation et libère la protéine latéralement dans la bicouche lipidique. L'extrémité N-terminale de la protéine se trouve du côté luminal et l'extrémité C-terminale du côté cytosolique:

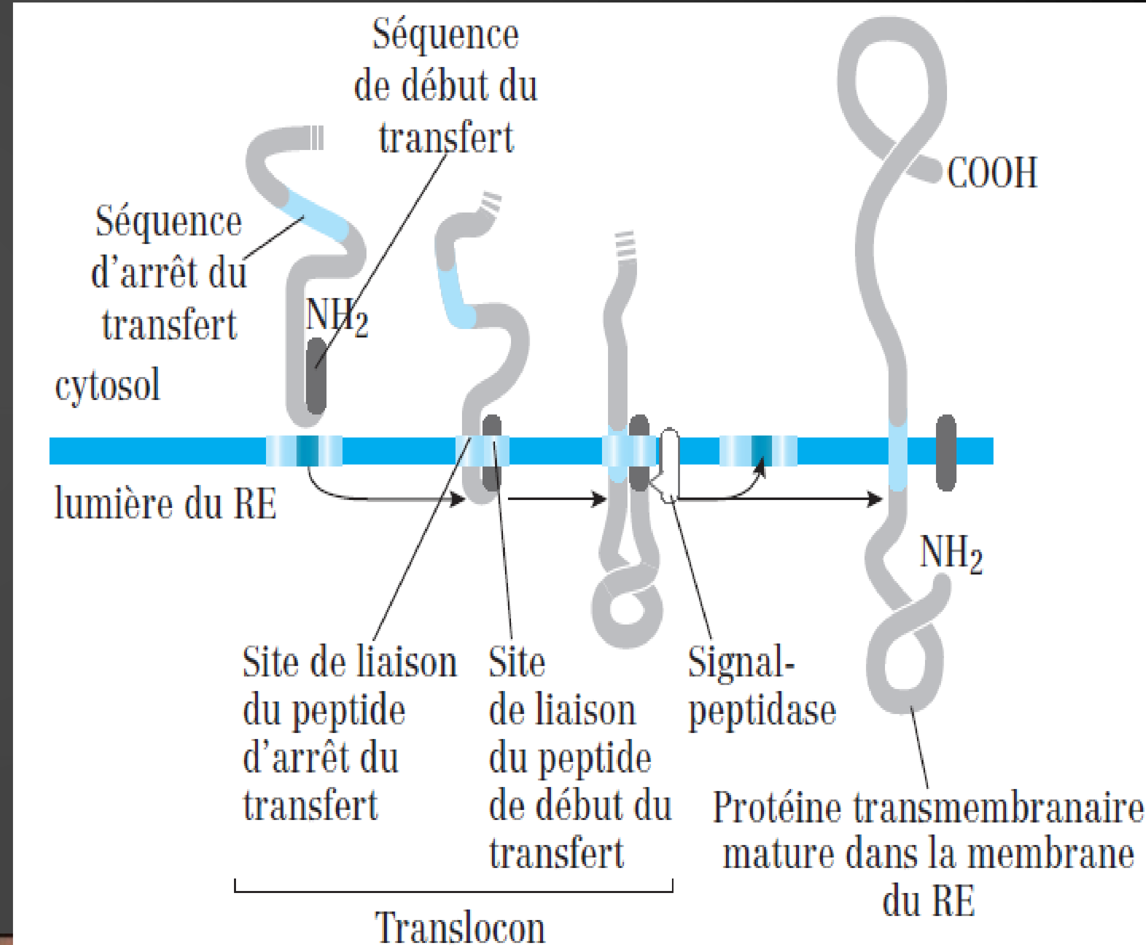


Fig. 32.4 : Translocation d'une protéine à un seul domaine transmembranaire

MATURATION DES PROTÉINES PAR LE SYSTÈME ENDOMEMBRANAIRE

La synthèse de la séquence protéique uniquement ne suffit pas pour donner à celle-ci ses capacités fonctionnelles. De nombreuses modifications co- et post-traductionnelles sont nécessaires :

1) Repliement et liaison à des cofacteurs.

2) Modifications covalentes par glycosylation, phosphorylation…

3) Liaison à d'autres sous-unités protéiques.

La plupart de ces modifications sont réalisées par le système endomembranaire.

MATURATION DES PROTÉINES PAR LE SYSTÈME ENDOMEMBRANAIRE
GLYCOSYLATION DES PROTÉINES

- La glycosylation est l'ensemble des réactions enzymatiques qui conduisent à l'accrochage de manière covalente de résidus glucidiques à des protéines.
- On distingue:
- la **N-glycosylation (accrochage de glucides sur l'azote porté** par **l'Asn (= acide aminé Asparagine) de la protéine cible) .**
- **la O-glycosylation** (accrochage de glucides sur l'oxygène de la **Ser (= Sérine) ou la Thr** (= Thréonine) de la protéine cible).

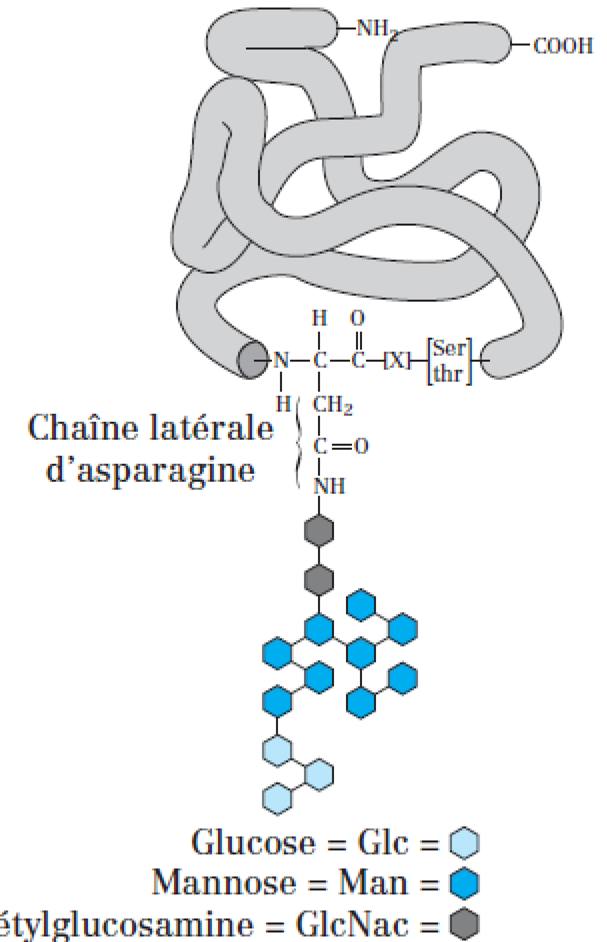


Fig. 33.1 : Précurseur oligosaccharidique (14 résidus ou motifs glucidiques) lié à l'asparagine par liaison N-osidique et ajouté à la plupart des protéines dans la membrane du RE rugueux

MATURATION DES PROTÉINES PAR LE SYSTÈME ENDOMEMBRANAIRE
GLYCOSYLATION DES PROTÉINES

a) N-glycosylation

Les glucides sont accrochés sur l'azote de l'Asn. L'Asn.

L'accrochage de ce motif glucidique à 14 résidus est co-traductionnel :

La N-glycosylation fait intervenir deux types de métabolites synthétisés dans le cytosol :

1) Un lipide à chaîne longue : le dolichol.

2) Des précurseurs des glucides sous la forme de nucléotides couplés aux glucides : UDP-GlcNAc, GDP-mannose, UDP-glucose… On parle de glucides activés.

La N-glycosylation **commence dans le RE (fixation du motif commun et** début de l'élagage) et **se poursuit dans l'AG (suite de l'élagage et addition** de nouveaux oses).

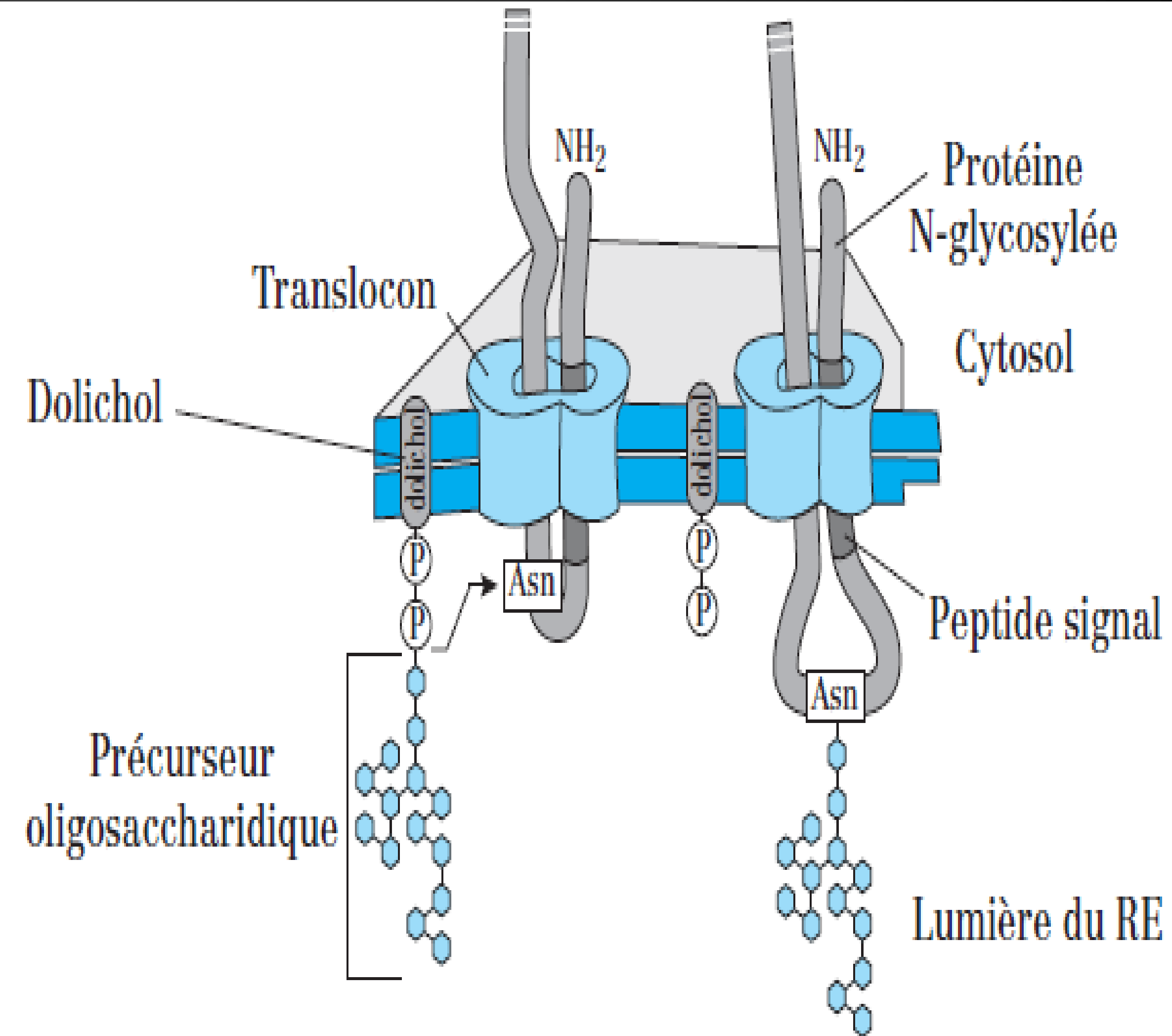


Fig. 33.2 : Ajout du motif glucidique (N-glycosylation) d'une protéine en cours de translocation dans le RE

b) O-glycosylation

Les glucides sont accrochés un par un (de manière **séquentielle) par une O-glycosyl-transférase sur l'oxygène de la Ser ou de la Thr.**

Les glucides sont synthétisés dans le cytosol et apportés sous forme activée, liés à des nucléotides (ex : UDP-Gal, CMP-NANA).

L'accrochage des glucides se fait dans l'appareil de Golgi médian et trans et est donc **post-traductionnel.**

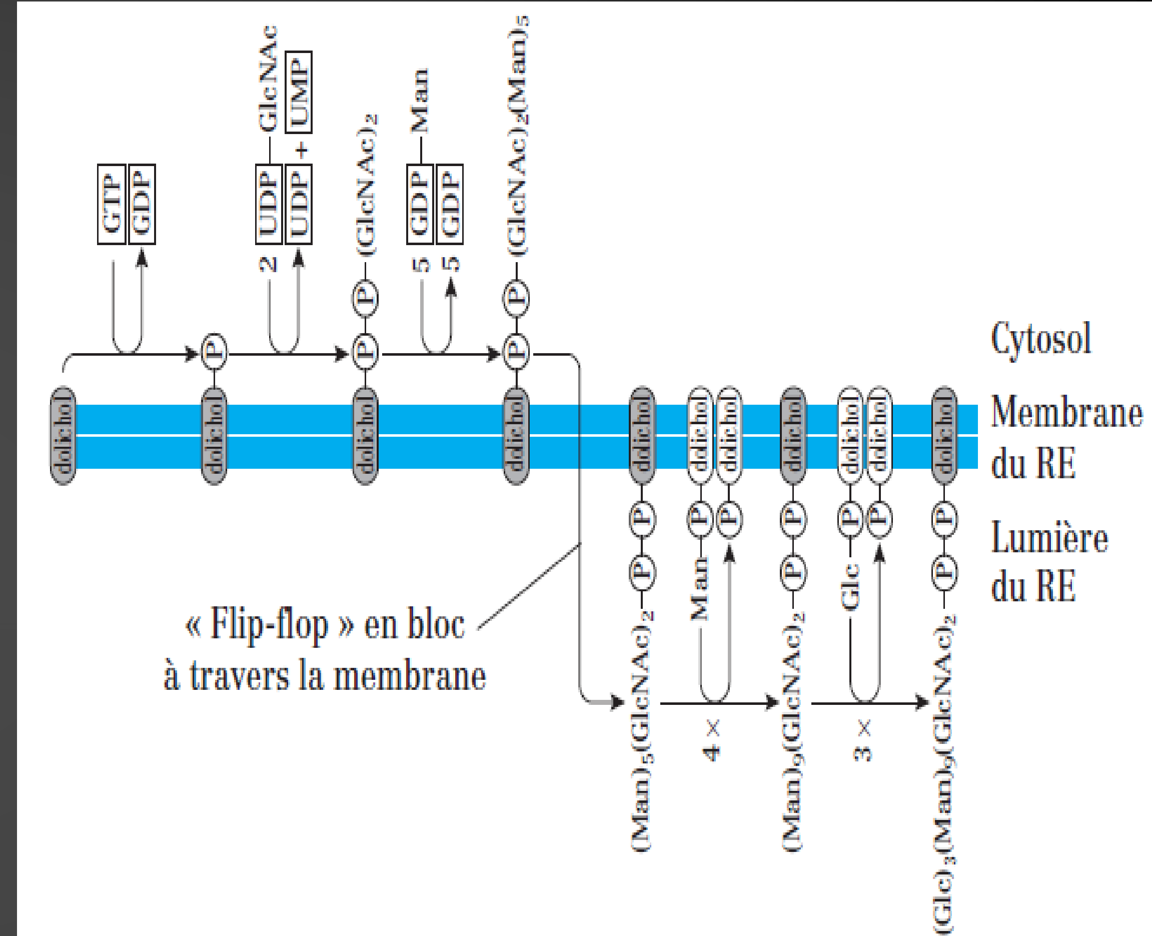


Fig. 33.3 : Étapes de la formation du motif à 14 glucides dans la membrane du RE.

Ce motif sera ensuite transféré sur la protéine en cours de translocation (*cf. Fig. 33.2*) : processus de N-glycosylation.

MATURATION DES PROTÉINES PAR LE SYSTÈME ENDOMEMBRANAIRE
REPLIEMENT DES PROTÉINES

- **a) Les acteurs protéiques du repliement**
- **Dans le réticulum endoplasmique, plusieurs mécanismes actifs contribuent** à donner aux protéines néosynthétisées leur conformation définitive.
- Ces mécanismes nécessitent de l'ATP et du Ca2 + et font intervenir plusieurs protéines :
- – La **PDI (*Protein Disulfure Isomérase*)** ***qui assure l'établissement des ponts*** **disulfures au sein de la protéine dans la lumière du RE ;**
- – Les **protéines chaperonnes du RE comme la BiP (*Binding Protein), la* calréticuline et la calnexine qui permettent à la protéine d'acquérir sa** conformation définitive.
- **Remarque : Calnexine et calréticuline sont des lectines, c'est-à-dire des** protéines qui se fixent sur des motifs glucidiques, en l'occurrence ceux de la protéine à replier.

MATURATION DES PROTÉINES PAR LE SYSTÈME ENDOMEMBRANAIRE
REPLIEMENT DES PROTÉINES

- **b) Conséquences d'un mauvais repliement**
- Les protéines mal repliées au niveau du RE conduisent à l'activation de la transcription de gènes codant les protéines qui aident la cellule à faire face à l'abondance de protéines mal repliées dans le RE.
- Le RE interdit l'exportation de protéines mal configurées ou mal glycosylées.
- Ces protéines s'accumulant dans le RE, peuvent repasser dans le cytosol *via* le **translocon et être dégradées par le protéasome après ubiquitinylation et** déglycosylation (par une N-Glycanase)

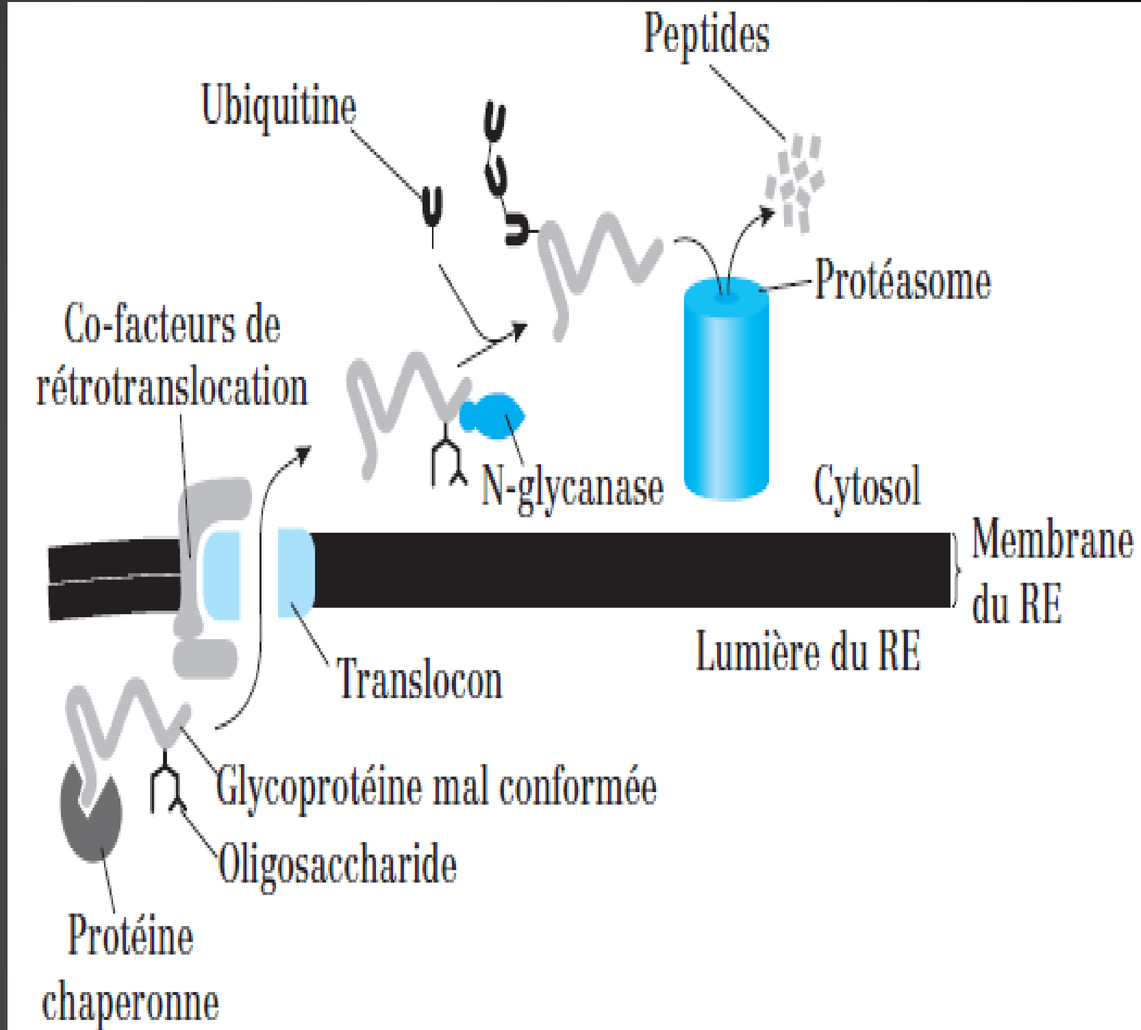


Fig. 33.4 : Devenir des protéines mal repliées et issues du RE

MATURATION DES PROTÉINES PAR LE SYSTÈME ENDOMEMBRANAIRE
AUTRES MODIFICATIONS

a) Sulfatation

La sulfatation des glucides et de certains acides aminés (comme Tyr) a lieu dans le Golgi trans.

b) Protéolyse

L'AG comporte des **protéases qui participent à la maturation du matériel** sécrétoire ou membranaire destiné à l'exportation par exocytose.

Ex. : Coupure du peptide « clip » du CMH II avant son exportation vers la membrane plasmique.

LE TRANSPORT VÉSICULAIRE

Le transport vésiculaire constitue un des exemples les plus remarquables de la dynamique cellulaire. Il montre à quel point les nombreux organites, ici du système endomembranaire en l’occurrence, interagissent et communiquent les uns avec les autres et avec l’extérieur de la cellule par les vésicules de transport.

On distingue trois voies dans le transport vésiculaire :

– voie de biosynthèse-sécrétion;

– voies de l’endocytose;

– voies de retour.

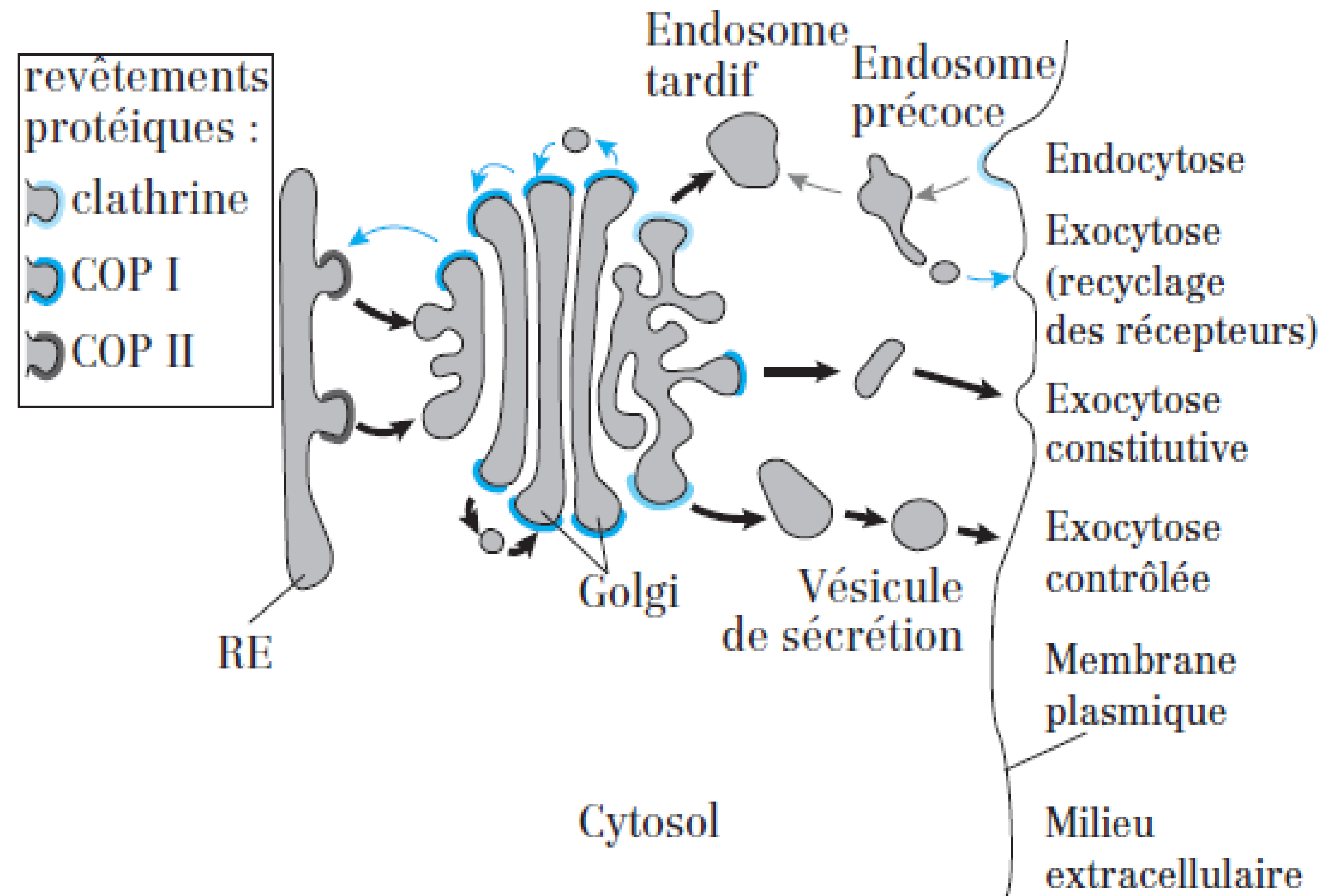


Fig. 34.2 : Utilisation des différents manteaux dans le transport vésiculaire

Flèches noires : voies de biosynthèse-sécrétion
Flèches grises : voies de l’endocytose
Flèches bleues : voies de retour vers la membrane plasmique (cas de récepteurs membranaires) et vers le RE.

LE TRANSPORT VÉSICULAIRE

Le transport vésiculaire se déroule en **six étapes :**

1) **Tri moléculaire.**

2) **Bourgeonnement des vésicules à partir du compartiment donneur.**

3) **Fission : détachement des vésicules possédant un revêtement cytosolique** protéique (**coatomères ou clathrine).**

4) **Vectorisation : transport des vésicules entre le compartiment donneur et** le compartiment receveur après déshabillage.

5) **Ancrage des vésicules.**

6) **Fusion des vésicules avec le compartiment accepteur (ou receveur).**

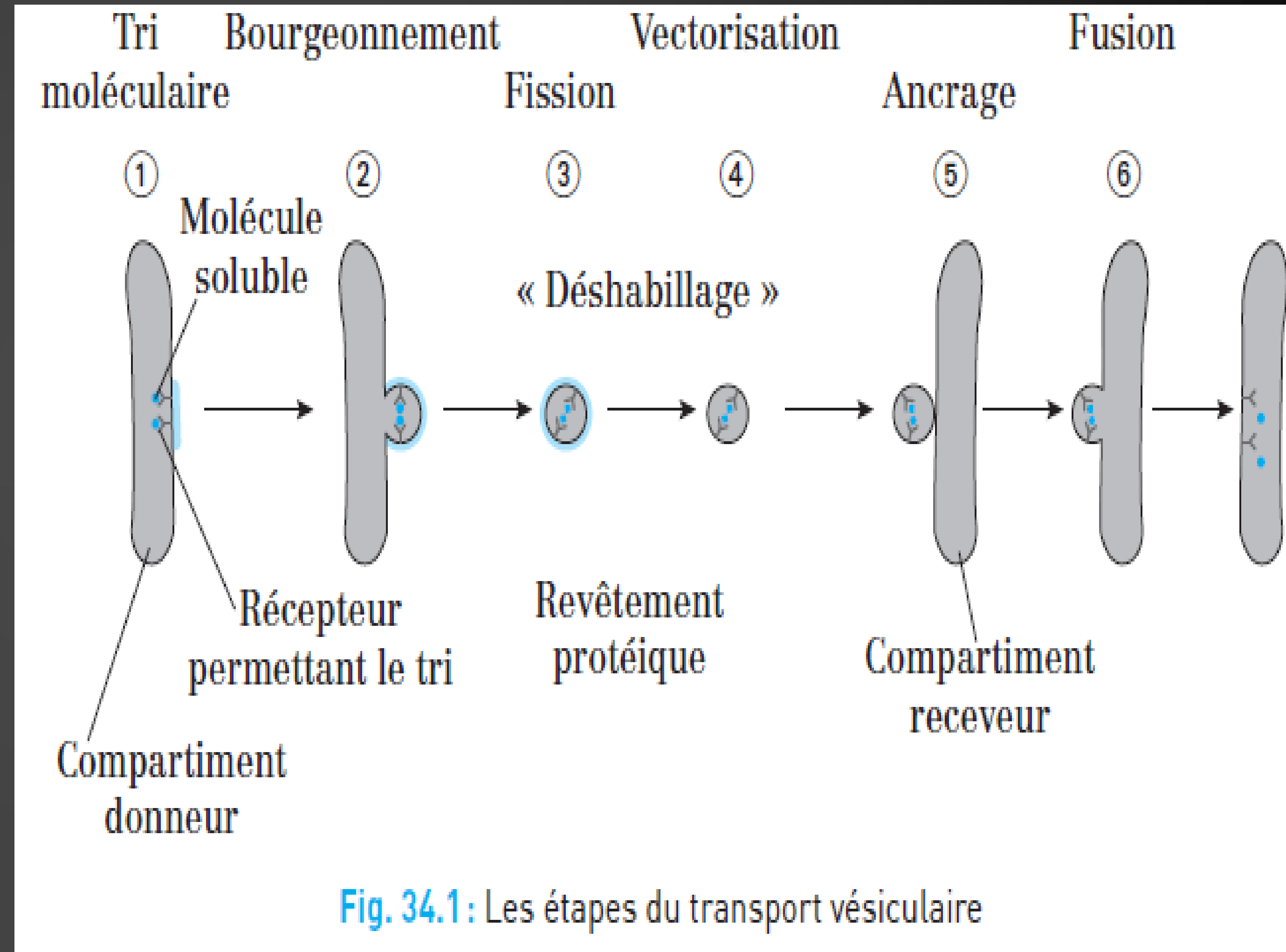


Fig. 34.1 : Les étapes du transport vésiculaire

LE TRANSPORT VÉSICULAIRE

a) Bourgeonnement, détachement des vésicules recouvertes et perte du revêtement

La formation de vésicules nécessite la mise en place d'un revêtement protéique, ou manteau, côté cytosolique. Il existe trois types de manteaux bien caractérisés recouvrant les vésicules.

Chaque type de revêtement sert à une étape différente du transport intracellulaire.

Schématiquement :

– les vésicules ayant un manteau de **clathrine enveloppent des bourgeonnements** issus de l'AG et de la membrane plasmique ;

– les vésicules ayant un manteau de **COP (*COating Protein) II enveloppent*** des bourgeonnements issus du RE ;

– les vésicules ayant un manteau de **COP I enveloppent des bourgeonnements** issus de l'AG.

COPI et COPII sont également appelés coatomères.

LE TRANSPORT VÉSICULAIRE

Note : dans le cas du transport AG trans membrane plasmique, COPI intervient dans l'exocytose constitutive, et **clathrine** dans l'exocytose contrôlée.

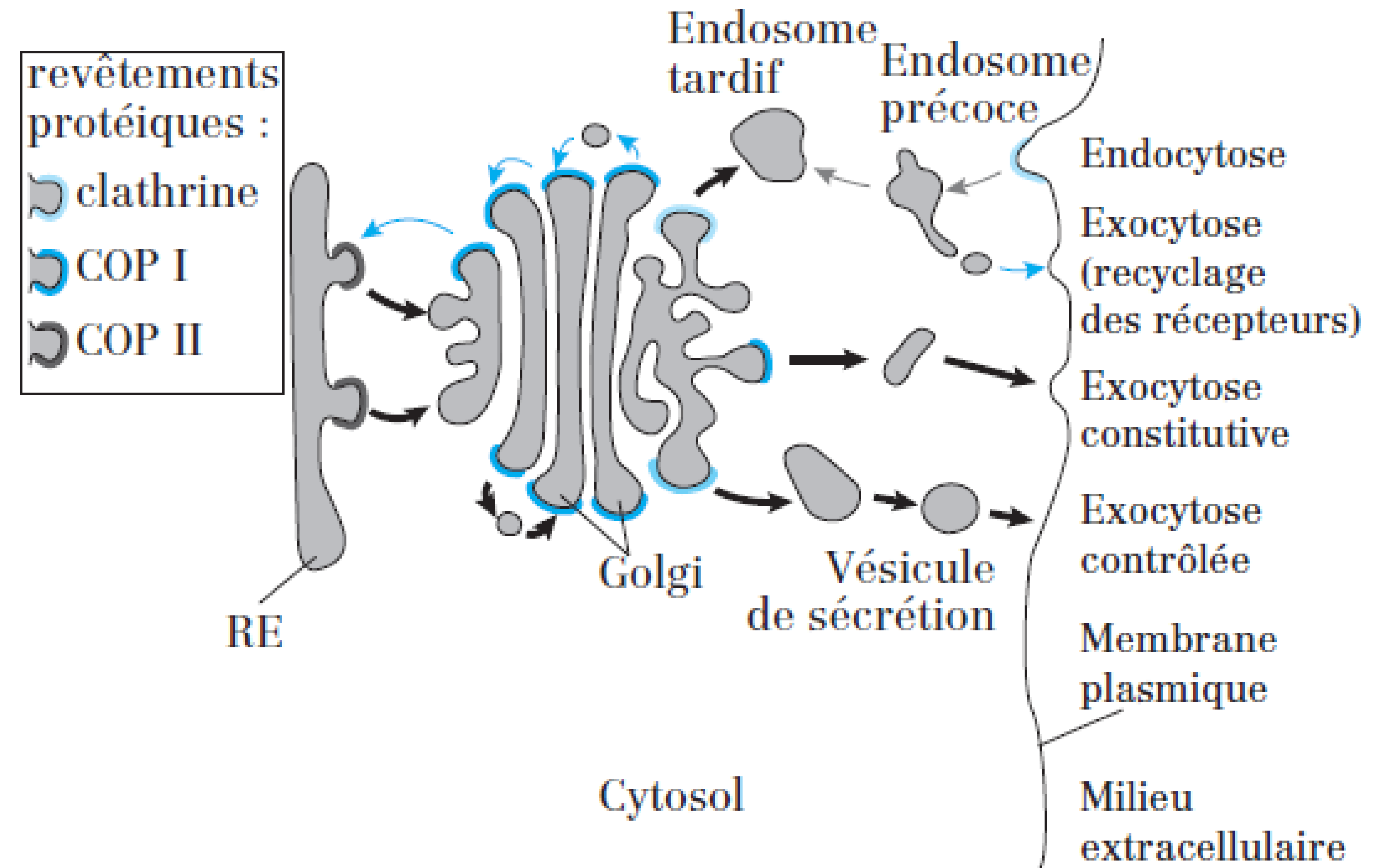


Fig. 34.2 : Utilisation des différents manteaux dans le transport vésiculaire

Flèches noires : voies de biosynthèse-sécrétion
Flèches grises : voies de l'endocytose
Flèches bleues : voies de retour vers la membrane plasmique (cas de récepteurs membranaires) et vers le RE.

LE TRANSPORT VÉSICULAIRE

PROTÉINES PARTICIPENT À LA FORMATION DU REVÊTEMENT

- **L'adaptine = complexe à multiples sous-unités. Elle est nécessaire pour** unir le manteau de clathrine à la membrane et pour capter diverses protéines transmembranaires, y compris les récepteurs transmembranaires qui capturent les molécules de chargement solubles à l'intérieur des vésicules (= **récepteurs du chargement).**
- **La dynamine est une protéine G monomérique qui facilite la fusion** des membranes au niveau du « col » de la vésicule en bourgeonnement.

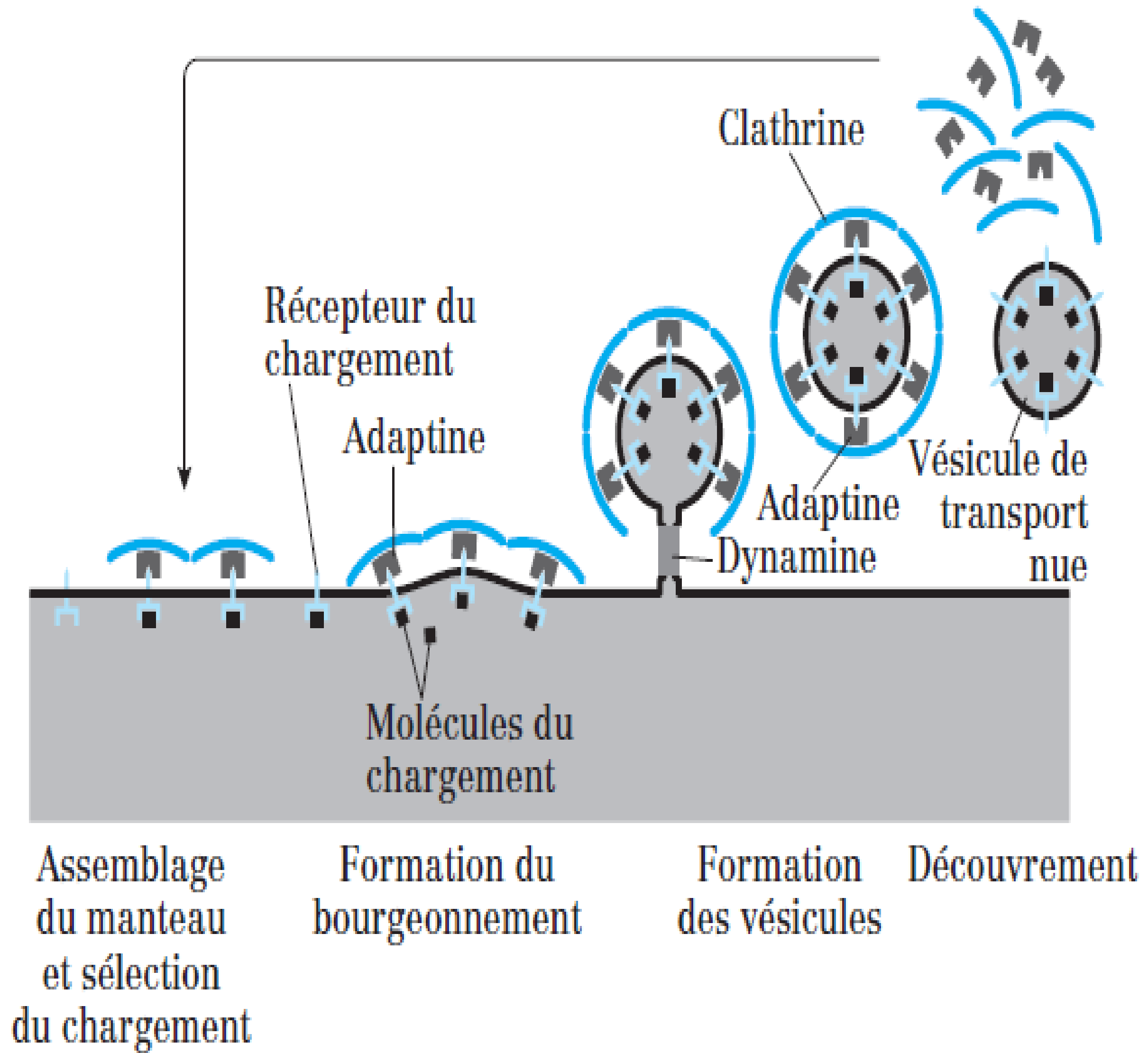


Fig. 34.4: Étapes de l'assemblage et du désassemblage du manteau de clathrine

RÉSUMÉ SOMMAIRE DES DIFFÉRENTES ÉTAPES (POUR COPI ET CLATHRINE)

Résumé des principaux événements de transport vésiculaires (pour COPI et Clathrine) :

1) Recrutement des adaptines et de la clathrine par ARF (*ADP Ribosylation factor*).

2) Polymérisation et déformation du revêtement induisant le bourgeonnement de la vésicule.

3) Détachement de la vésicule recouverte grâce à l'hydrolyse du GTP par la dynamine.

4) Déshabillage de la vésicule sous l'action d'une *Hsp 70 qui consomme de* l'ATP.

TRANSPORT VÉSICULAIRE

Une fois **déshabillée**, la vésicule est transportée à travers le cytosol vers le compartiment receveur.

Le transport sur de longues distances fait intervenir les **microtubules et les** MAP (*Microtubules Associated Proteins) motrices :* ***kinésine et dynéine.***

Les **microfilaments d'actine du cortex et leurs protéines associées (gelsoline,** myosines à queues courtes) prennent le relais à l'approche de la membrane plasmique ***(Chapitre : Le cytosquelette).***

TRANSPORT VÉSICULAIRE

c) Adressage/vectorisation des protéines vésiculaires : Exemples

Les protéines transportées dans les vésicules possèdent des signaux d'adressage qui leur sont nécessaires pour gagner leur destination finale.

Exemple 1 : Les signaux d'adressage et de rétention dans le RE. Les protéines chaperonnes résidentes du RE comme **BiP ou PDI portent un** signal d'adressage et de rétention dans le RE situé à l'extrémité C-terminale de leur partie protéique : Le **motif KDEL (Lys-Asp-Glu-Leu).**

Ces protéines sortent du RE et sont transportées vers l'AG pour y parfaire leur maturation.

- Dans l'AG cis et médian, la séquence KDEL est reconnue par une famille de récepteurs membranaires qui se fixent aux protéines du RE une fois matures et les ramènent à ce compartiment.

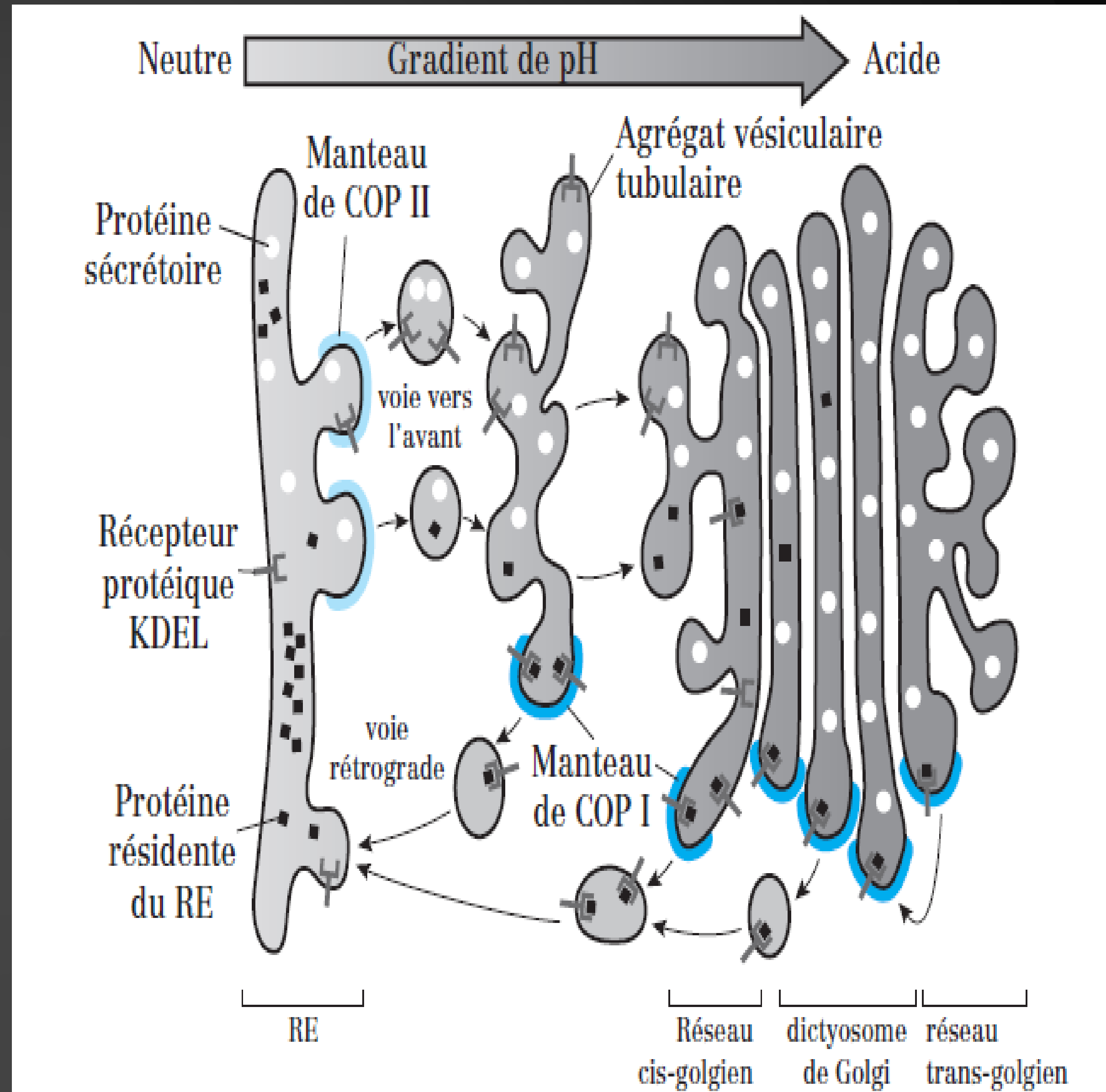


Fig. 34.6 : Rôle de la séquence KDEL dans la recapture des protéines résidentes du RE

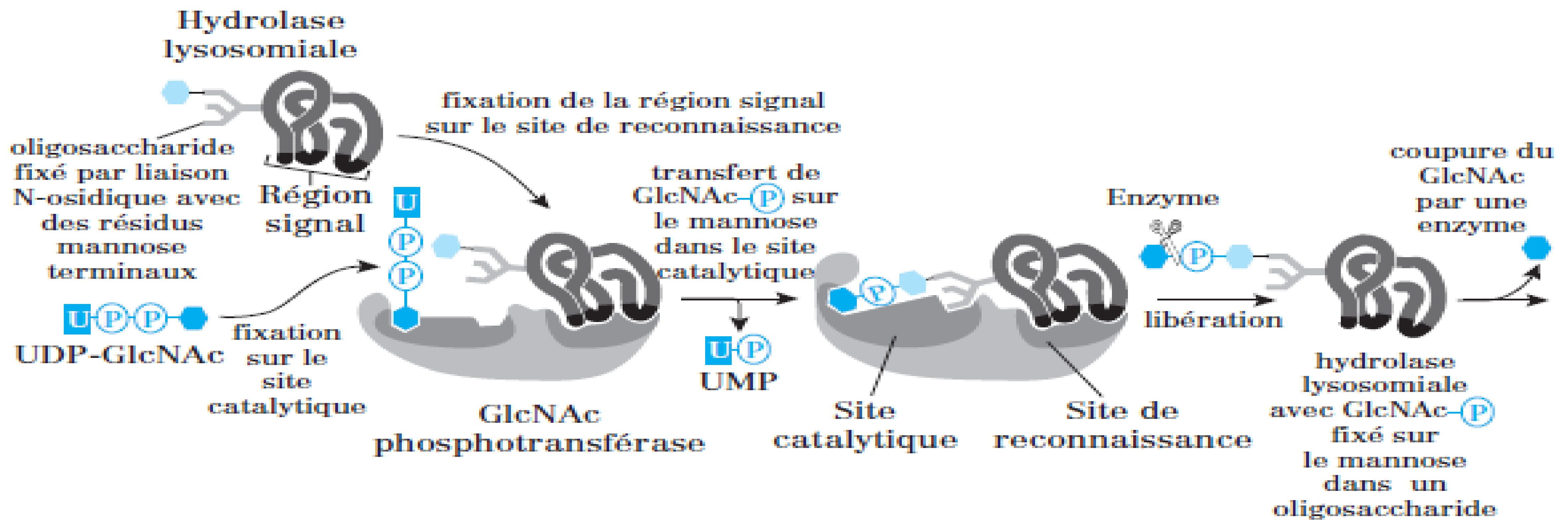


Fig. 34.7 : Prise en charge d'une hydrolase lysosomiale par la GlcNAc phosphotransférase

- **Exemple 2 : Les signaux d'adressage aux lysosomes (1) Ajout du motif mannose-6-phosphate.**
- Les glycoprotéines enzymatiques solubles de la lumière lysosomale possèdent un **mannose-6-phosphate (M6P) qui permet leur adressage aux lysosomes.** La biosynthèse de ces glycoprotéines enzymatiques (= enzymes… et donc des hydrolases dans le cas des lysosomes…) suit le schéma suivant :
- **1) biosynthèse de la chaîne protéique dans le RE : obtention d'un précurseur lysosomale des hydrolases ;**
- **2) N-glycosylation et modification de l'arborisation sucrée dans le réticulum** endoplasmique rugueux ;
- **3) transport vésiculaire à l'appareil de Golgi ;**
- **4) modification de l'arborisation sucrée par une GlcNAc phosphotransférase** dans l'appareil de Golgi avec rajout d'un M6P.

- Les enzymes porteuses du M6P sont fixées dans l’appareil de Golgi trans par **le récepteur du M6P. Le récepteur du M6P adresse les enzymes vers le compartiment endosomal** (transport dépendant du récepteur).
- Dans les endosomes, les enzymes se détachent de leur récepteur sous l’effet du pH acide. L’enzyme devient mature après élimination du phosphate au niveau du mannose.
- Le récepteur du M6P est recyclé vers l’AG *via des vésicules recouvertes de clathrine.*

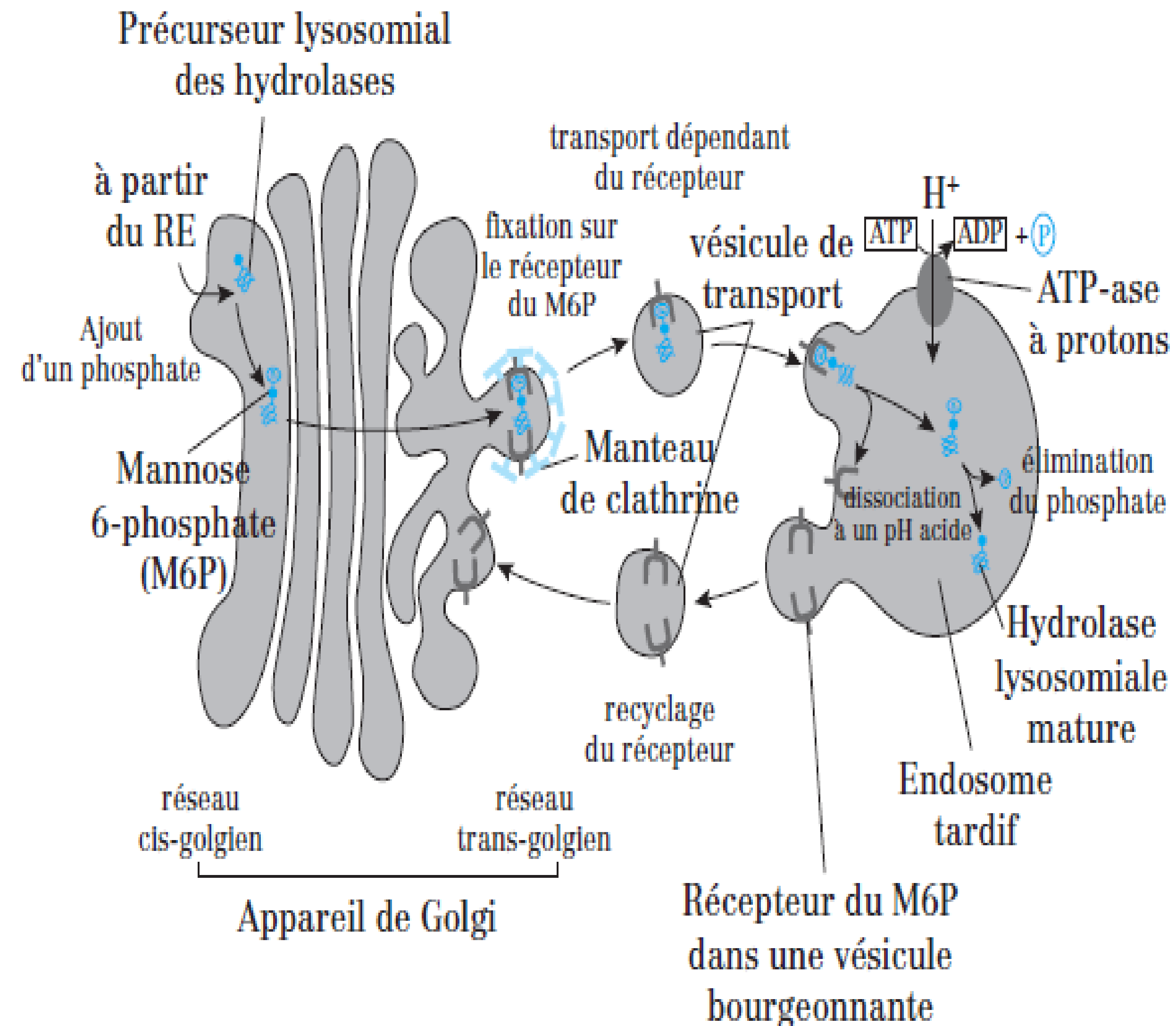


Fig. 34.8 : Voie de transport des hydrolases lysosomiales vers les lysosomes

TRANSPORT VÉSICULAIRE

- **d) Fusion vésicule/compartiment receveur**
- Pour s'assurer que le transport membranaire s'effectue de façon ordonnée, les vésicules doivent être très sélectives pour reconnaître la membrane cible correcte avec laquelle elles doivent fusionner.
- La spécificité de l'adressage est assurée par l'affichage, sur toutes les vésicules de transport, de **marqueurs de surface qui les identifient selon** leur origine et leur type de chargement.
- Parallèlement, les membranes cibles affichent des **récepteurs complémentaires** qui reconnaissent spécifiquement ces marqueurs.
- Cette étape de reconnaissance est contrôlée par deux classes principales de molécules : les **SNARE et les protéines G monomériques Rab.**

LES SNARE (SOLUBLE NSF ACCEPTOR RECEPTOR)

Les SNARE sont des **protéines transmembranaires qui appartiennent à 20 groupes différents chez les cellules animales.**

Il en existe deux groupes complémentaires :

– Les **v-SNARE, situées sur les vésicules (v pour *vesicle) ;***

– Les **t-SNARE, situées sur les compartiments cibles (t pour *target).***

Chaque **v-SNARE interagit spécifiquement avec une t-SNARE complémentaire** pour former un **complexe trans-SNARE qui bloque ensemble les** membranes de la vésicule et du compartiment cible.

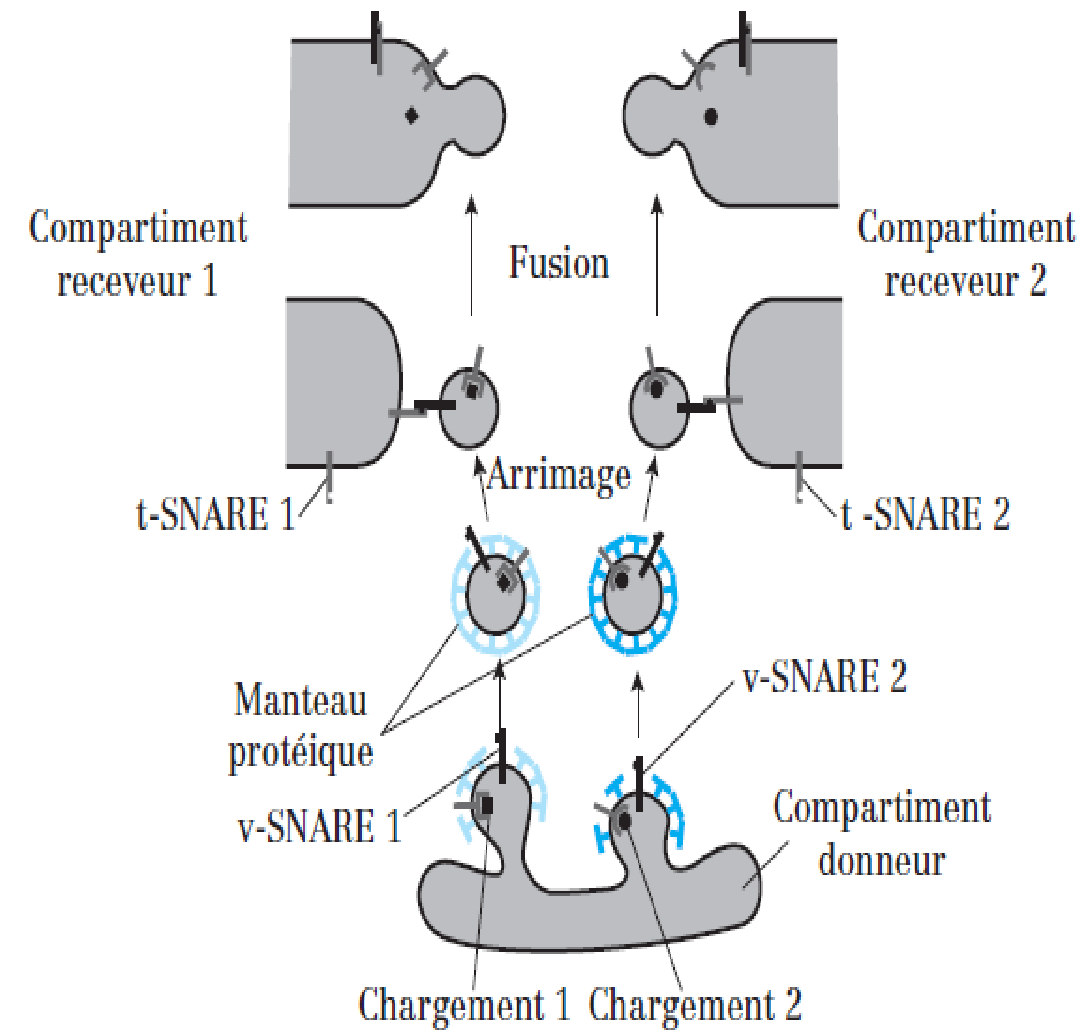


Fig. 34.9 : Rôle des SNARE dans l'adressage des vésicules